ünster.1930 № 3 Phil. Diss

Pharmaz. Chemie

Beiträge zur Kenntnis des Kantharidins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Hans-Werner Bersch

aus Fritzlar.

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 12. 29.
Dekan: Herr Prof. Dr. Wätjen.
Referent: Herr Prof. Dr. von Bruchhausen.

Rocholsche Buchdruckerei W. Jahn, Soest
1930.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555425_0074

Die Konstitution des Kantharidins.

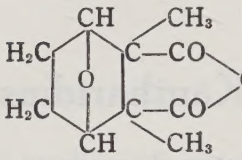
Das wegen seiner starken physiologischen Reizwirkung interessante Kantharidin wurde schon 1810 von Robiquet[1]) aus den spanischen Fliegen (lytta vesicatoria) isoliert. Die ersten Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung des Kantharidins stammen von Piccard[2]), der die richtige Summenformel $C_{10}H_{12}O_4$ aufstellte. Außerdem konnte er aus der Bildung von Orthoxylol bei einer Zersetzungsreaktion des Kantharidins auf das Vorhandensein eines carbocyklischen Sechserringsystems mit zwei orthoständigen CH_3-Gruppen oder mit zwei orthoständigen Substituenten, die sich zu CH_3-Gruppen umbilden können, schließen. Späterhin befaßten sich Homolka[3]), Anderlini[4]), Spiegel[5]) und H. Meyer[6]) mit der Strukturaufklärung, ohne aber eine einleuchtende Lösung dieser Frage zu erreichen. Erst die umfassenden und scharfsinnigen Arbeiten Gadamers[7]) und seiner Schüler[8]) gestatteten einen Einblick in das Molekül des Kantharidins. Von den vier Sauerstoffatomen wurden drei als zu einer Anhydridgruppe gehörig festgelegt und das vierte als ätherartig gebunden erkannt, denn beim Behandeln des Kantharidins mit Bromwasserstoff-Eisessig konnte Gadamer analog der Spaltung aliphatischer Äther in Alkohol und Halogenalkyl die Ätherbindung aufsprengen und eine Hydrobromkantharsäure erhalten, die er in optische Antipoden zerlegen konnte. Aus der optisch aktiven Hydrobromkantharsäure konnte er durch Abspalten von Bromwasserstoff wieder Kantharidin regenerieren. Dieser

---

[1]) A. **15**, 315, (1835).
[2]) B. **10**, 1504 (1877); **11**, 2120 (1880); **12**, 577 (1879).
[3]) B. **19**, 1082 (1886).
[4]) B. **23**, 458 (1890).
[5]) B. **25**, 1468 (1892); **26**, 140 (1893).
[6]) M. **18**, 393 (1897); **19**, 707 (1898).
[7]) Arch. **252**, 609 (1914); **255**, 277, 290 u. 315 (1917); **258**, 171 (1920); **260**, 199 (1922).
[8]) P. W. Danckwortt: Arch. **256**, 663 (1914); W. Rudolph: Arch. **254**, 423 (1916).

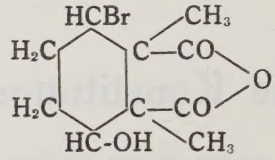
Reaktionsverlauf mag durch die von Gadamer bevorzugten Formelbilder erläutert werden.

Kantharidin



nicht optisch aktiv
und nicht spaltbar

Hydrobromkantharsäure

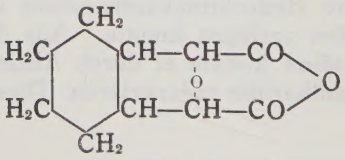


in optische Antipoden
spaltbar

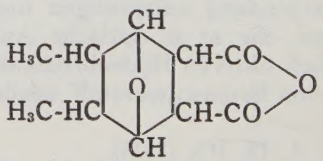
Aus der Tatsache, daß das Kantharidin im Gegensatz zur Hydrobromkantharsäure nicht in optische Antipoden zerlegt werden konnte, schloß Gadamer, daß im Kantharidin optisch aktive Kohlenstoffatome vorgebildet seien, die sich aber durch ihren symmetrischen Bau in ihrer Wirkung kompensierten. Stört man die Symmetrie des Moleküls, wie es bei der Aufsprengung der Äthersauerstoffbrücke mit Bromwasserstoff der Fall ist, so muß die optische Aktivität dieser Kohlenstoffatome zur Geltung kommen.

Auf Grund der Erkenntnis, daß das Kantharidin symmetrisch gebaut ist, drei Sauerstoffatome als Anhydrid und das vierte als Äthersauerstoffatom vorliegen, stellte Gadamer drei Formeln für das Kantharidin auf (I, II, III), in denen er die Entstehung von Orthoxylol aus Kantharidin berücksichtigt.

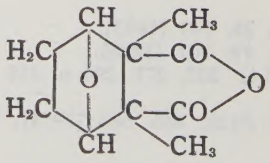
I



II



III

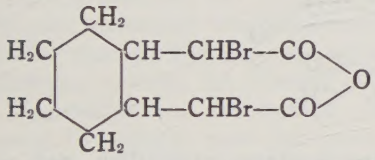


Von diesen drei Formeln hält Gadamer die letzte für die wahrscheinlichste und zwar aus folgenden Gründen. Sie erklärt am besten:

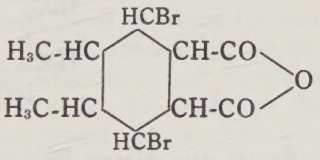
1. die Stabilität des Anhydrides durch die sterische Beeinflussung der CH_3Gruppen,
2. die schwere Veresterung der Anhydridgruppe infolge sterischer Hinderung,
3. die Bildung von Kantharen.

Durch Ersatz der Äthersauerstoffbrücke des Kantharidins durch zwei Bromatome entsteht ein Dibromid, das den drei Kantharidinformeln entsprechend, eine der folgenden drei Formeln haben muß.

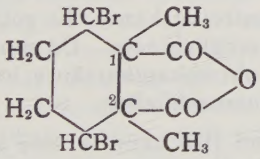
Ia



IIa



IIIa

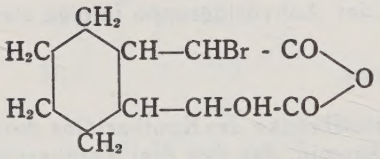


Dieses Dibromid geht beim Kochen mit Alkalien unter Abspaltung von zwei Bromwasserstoff- und zwei Kohlensäuremolekülen in Kantharen über. Die Abspaltung von zwei Bromwasserstoffmolekülen ist bei allen drei Formeln leicht verständlich, dagegen ist das Austreten von zwei CO_2-Gruppen nur bei Formel IIIa durch die starke Belastung der C-Atome 1 u. 2 einigermaßen erklärlich.

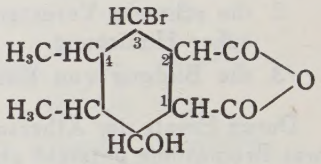
Hat schon aus den soeben angeführten Gründen Formel III die meiste Wahrscheinlichkeit, so konnte Gadamer durch das Studium der Kanthar- und Hydrokantharsäure die Formeln I und II für das Kantharidin aus stereochemischen Betrachtungen heraus ausschalten. Da die Kantharsäure aus der Hydrobromkantharsäure durch

Bromwasserstoffabspaltung erhalten wird, ist es zweckmäßig, die drei Formeln der Hydrobromkantharsäure, die aus den drei Kantharidinformeln hervorgehen, aufzuzeichnen.

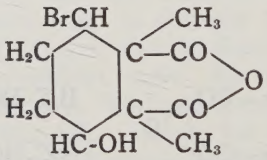
Ib



IIb



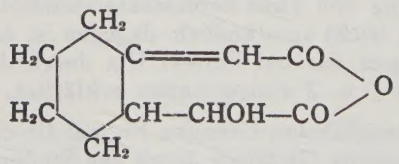
IIIb



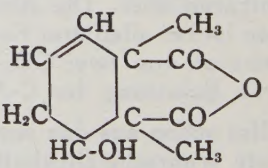
Es ist aus diesen Bildern ohne weiteres ersichtlich, daß aus Formel Ib und IIIb nur eine Kantharsäure entstehen kann, während bei Formel IIb das Bromatom entweder mit dem H-Atom des C-Atoms 2 oder 4 austreten kann. Es sollten also bei Formel IIb zwei Kantharsäuren möglich sein. Da nur eine gebildet wird, ist Formel IIb für Hydrobromkantharsäure und folglich auch Formel II für Kantharidin auszuschließen.

Aus Formel Ib und IIIb kann je eine Kantharsäure entstehen, die folgende Formel aufweisen müßte:

Ic



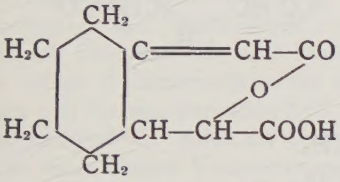
IIIc



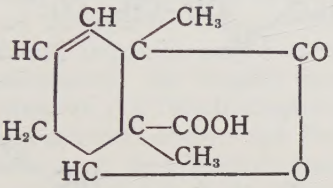
Diese Formeln lassen sich nun mit dem Verhalten der Kantharsäure schlecht in Einklang bringen, wohl aber werden sie den

Reaktionen der Kantharsäure gerecht, wenn man sie in ihrer tautomeren Form schreibt (Id u. IIId).

Id



IIId



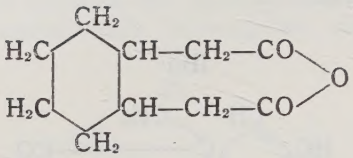
Bei der Reduktion, d. h. bei Anlagerung von zwei H-Atomen an die Doppelbindung, kann nun bei IIId nur ein Hydrierungsprodukt entstehen, während bei Id, je nachdem ob das eine H-Atom oberhalb oder unterhalb der Ringebene eintritt, zwei cis-trans Isomere gebildet werden können. Da nur eine Hydrokantharsäure bei der Reduktion auftritt, ist Formel Id für Kantharsäure und Formel I für Kantharidin zu verwerfen. Diese Gründe, die Gadamer für Formel III anführt, sind durchaus einleuchtend, jedoch darf man sie wohl nicht als direkten Beweis ansprechen, da sie nur auf stereochemischen Betrachtungen fußen. Eine endgültige Klärung der Frage darf erst dann erwartet werden, wenn entweder das Kantharidin in durchsichtiger Weise zu einem bekannten Körper abgebaut werden kann oder wenn das Kantharidin selbst oder auch ein Abbauprodukt, das noch in nahem genetischen Zusammenhang zu jenem steht, synthetisiert werden kann. Da die analytische Seite des Kantharidinproblems so eingehend behandelt worden ist, schien eine Synthese den meisten Erfolg zu verbürgen.

Die ersten Aufbauversuche stammen von Coffey[1]). Dieser versuchte das Desoxykantharidin zu synthetisieren. Dieses ist ein Abbauprodukt des Kantharidins, das durch Aufsprengung der Äthersauerstoffbrücke durch Bromwasserstoff und darauf folgender Reduktion des entstandenen Dibromids erhalten werden kann. Das Desoxykantharidin würde entsprechend den drei von Gadamer bevorzugten Formeln folgende drei Formelbilder besitzen (Ie, IIe, IIIe):

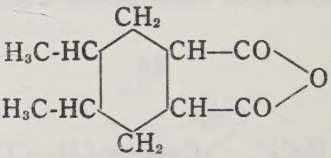
---

[1]) Rec. trav. chim. Pays-Bas **42**, 419, 1026 (1923).

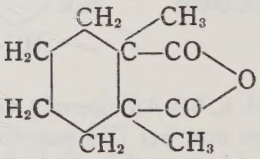
Ie



IIe



IIIe



Coffey gelang der Aufbau der beiden Körper, die den Formeln Ie und IIe entsprechen. Da diese synthetisierten Substanzen aber keine Ähnlichkeit mit dem durch Abbau gewonnenen Desoxykantharidin haben, so war die Formel IIIe für das Desoxykantharidin und weiterhin Formel III für das Kantharidin am wahrscheinlichsten, wie ja auch schon Gadamer angenommen hatte.

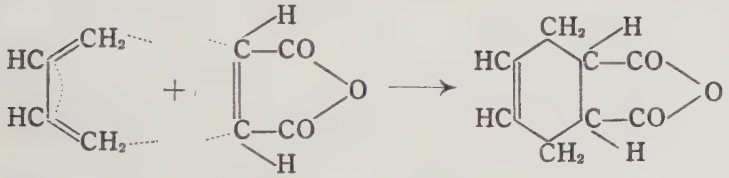
Die Synthese des Kantharidins selbst nach der Formel III sollte nun die Aufgabe folgender Arbeit sein. Nebenbei wurden auch Aufbauversuche des Desoxykantharidins nach der Formel IIIe in Angriff genommen, die der Übersicht wegen zuerst abgehandelt werden sollen.

Betrachtet man das Formelbild IIIe, so scheinen drei verschiedene Methoden zur Synthese des Desoxykantharidins möglich. Erstens kann man vom schon vorgebildeten Cyklohexanring ausgehen und diesen durch Substitution in Desoxykantharidin überführen. Auf diesem Wege versuchte Ehlermann[1]) in einer Parallelarbeit zur vorliegenden zum Desoxykantharidin zu gelangen, indem er vom 1,2 Dibrom 1,2 dimethylcyklohexan ausgehend die Bromatome durch Umsatz mit Cyankalium in CN-Gruppen überführen und durch nachheriges Verseifen die 1,2 Dimethylhexahydrophthalsäure erhalten wollte, deren Anhydrid das Desoxykantharidin nach der Formel IIIa gewesen wäre. Leider waren diese Versuche vollkommen negativ, da bei dem Umsatz des Dibromids

[1]) Diss. Münster 1928.

mit Cyankalium eine Abspaltung von Bromwasserstoff eintrat und ein Körper mit zwei Doppelbindungen resultierte, wahrscheinlich das Kantharen.

Ein zweiter Weg wurde durch das Erscheinen einer Arbeit von Diels und Alder[1]) möglich. In dieser Veröffentlichung zeigen die Verfasser, daß Verbindungen mit zwei konjugierten Doppelbindungen mit Körpern, die eine reaktionsfähige Doppelbindung besitzen, zu einem Sechserringsystem zusammentreten. So reagiert Butadien mit Maleinsäureanhydrid quantitativ zu △ 4 Tetrahydrophthalsäureanhydrid. Auch an Citraconsäureanhydrid addiert sich Butadien nach diesen Forschern quantitativ zu △ 4—1 Methyltetrahydrophthalsäureanhydrid. Diese Reaktionen sind nach der Theorie von Thiele so zu erklären, daß sich die Partialvalenzen der Doppelbindung des Maleinsäureanhydrids mit den Partialvalenzen des Butadiens, die sich bei konjugierten Systemen in 1—4 Stellung befinden, vereinigen und zu normalen Valenzen umbilden. Hierbei findet eine Verschiebung der Doppelbindung nach der 2—3 Stellung statt. Folgende Formelbilder mögen den Vorgang erläutern:

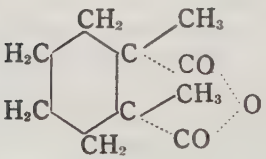


Da diese Synthesen, wie schon angeführt, so glatt verlaufen, war es naheliegend, diese Methode zum Aufbau des Desoxykantharidins zu benutzen. Man brauchte nur statt Maleinsäureanhydrid Dimethylmaleinsäureanhydrid mit Butadien zusammentreten zu lassen, um zu einem Produkt zu kommen, das sich nur durch das Vorhandensein einer Doppelbindung vom Desoxykantharidin unterscheidet. Eine Hydrierung der Substanz hätte dann zum Desoxykantharidin geführt. Diese Synthese hat neben ihrer bestechenden Einfachheit noch den weiteren Vorteil, daß durch die Wahl des Ausgangsmaterials die räumliche Anordnung der Substituenten festgelegt ist. Dies ist aber für den Aufbau des Desoxykantharidins wichtig. Die Formel des Desoxykantharidins, wie sie in IIIe geschrieben ist, läßt nicht ohne weiteres erkennen,

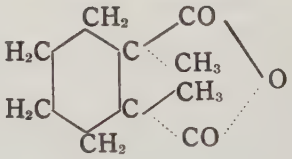
[1]) A. **460**, 98 (1928).

welches der zwei möglichen Isomeren im Desoxykantharidin vorliegt. Diese Isomerie wird durch die zwei denkbaren Lagerungen der Substituenten hervorgerufen. Es können nämlich entweder beide CH_3-Gruppen auf einer Seite der Ringebene oder auf beiden Seiten liegen. Folgende Formelbilder (IV, V) mögen die in Formel IIIe enthaltenen Stereoisomeren dartuen. Die stark ausgezogenen Valenzstriche bedeuten die oberhalb, die punktierten die unterhalb der Ringebene gelegenen Substituenten, wobei die Ringebene in der Ebene des Papiers zu denken ist.

IV



V



Formel IV ist jetzt eine exakte Formel und stellt das Bild des Desoxykantharidins dar. Wir haben also in ihm die zwei CH_3-Gruppen cisständig anzunehmen. Dies hat Gadamer dadurch bewiesen, daß er das Desoxykantharidin nicht in optische Antipoden spalten konnte. Ein Körper der Formel V muß sich aber spalten lassen. Außerdem ist aber die Cisständigkeit der CH_3-Gruppen auch durch den symmetrischen Bau des Kantharidins selbst erwiesen. Die Synthese von Diels und Alder[1]) hätte diese Cisständigkeit mit Sicherheit erwarten lassen, da man ja vom Dimethylmaleinsäureanhydrid ausgeht, in welchem die CH_3-Gruppen schon cisständig vorgebildet sind. Leider waren die Anlagerungsversuche von Butadien an Dimethylmaleinsäureanhydrid, die ebenfalls Ehlermann ausführte, nicht von Erfolg begleitet. Trotz der mannigfaltigen Variationen, die in Temperaturwechsel von 0—250° bestanden, hatte kein nachweisbarer Zusammentritt der genannten Komponenten stattgefunden. Auch ein Bestrahlen mit ultraviolettem Licht oder ein wochenlanges Stehenlassen der Ansätze im Sonnenlicht ließ keine Reaktion erkennen. Aus diesen Tatsachen glaubte Ehlermann schließen zu müssen, daß Dimethylmaleinsäureanhydrid nicht mehr befähigt sei, mit konjugierten Systemen zu kondensieren. Eine Erklärung für dieses ganz andere

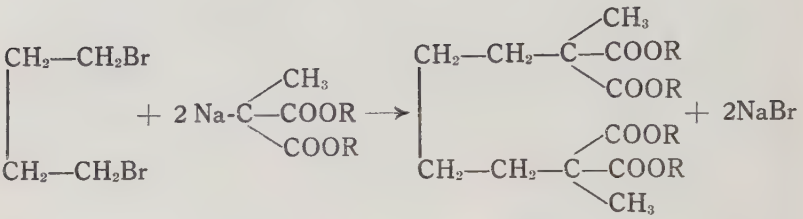
[1]) l. c.

Verhalten des Dimethylmaleinsäureanhydrids im Gegensatz zu Malein- und Citraconsäureanhydrid darf man wohl in der geringeren Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung suchen. Daß die Doppelbindung des Dimethylmaleinsäureanhydrids reaktionsträger ist als die des Maleinsäure- und Citraconsäureanhydrids, geht auch aus dem Verhalten der genannten drei Säureanhydride Brom gegenüber hervor. Maleinsäure lagert leicht Brom an, Citraconsäure schwerer und Dimethylmaleinsäureanhydrid überhaupt nicht mehr. Nach der Thiele'schen Theorie besagt dies, daß Maleinsäureanhydrid starke, Dimethylmaleinsäureanhydrid aber durch die große Valenzbeanspruchung der CH_3-Gruppen keine oder nur sehr schwache Partialvalenzen aufweist. Sind aber keine Partialvalenzen im Dimethylmaleinsäureanhydrid vorhanden, so finden die Partialvalenzen des konjugierten Systems keinen Angriffspunkt und eine Kondensation kann nicht eintreten. Macht man sich diese Ansicht zu eigen, so ist eine Anlagerung von Dimethylmaleinsäureanhydrid wie gesagt nicht mehr möglich, wohl aber ist es denkbar, daß eine Kondensation stattfindet, wenn man nicht vom fertig gebildeten Dimethylmaleinsäureanhydrid ausgeht, sondern es gewissermaßen in statu nascendi anwendet. Dimethylmaleinsäureanhydrid wird durch trockene Destillation von $\beta\gamma$ Carboxyvalerolakton hergestellt, wobei sich Kohlensäure und Wasser abspalten. Die Doppelbindung wird also erst bei dieser Destillation gebildet und es müssen intermediär zwei freie Valenzen auftreten, die eventuell eine Kondensation mit einem konjugierten System ergeben können. Deshalb wurde $\beta\gamma$ Carboxyvalerolakton mit Butadien in benzolischer Lösung im Bombenrohr auf 250° erhitzt. Bei dieser hohen Temperatur, bei welcher erst eine merkliche Bildung von Dimethylmaleinsäureanhydrid zu erwarten war, trat aber eine Polymerisation und Verharzung des Butadiens ein. Die Aufarbeitung bereitete daher Schwierigkeiten. Geringe Mengen von gebildetem Dimethylmaleinsäureanhydrid konnten nachgewiesen werden, aber ein Kondensationsprodukt war nicht zu finden. Hiermit war auch der zweite Weg, der so erfolgversprechend schien, als ungangbar erwiesen.

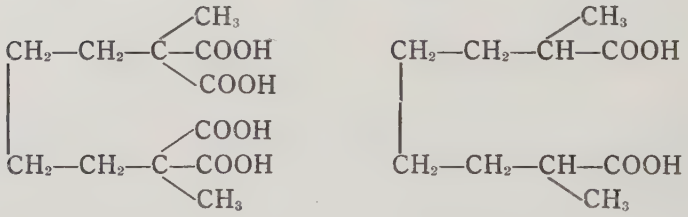
Eine dritte Möglichkeit, das Desoxykantharidin zu synthetisieren, blieb noch übrig. Man konnte von einer offenen Kette, in der schon sämtliche Atomgruppen des Desoxykantharidins vorhanden waren, nachträglich zum Sechserring schließen. Hierfür schien ein geeignetes Ausgangsmaterial der $\alpha\alpha$, Dibrom $\alpha\alpha$, dimethylkorksäureester zu sein. Dieser Ester ist noch nicht bekannt. Fol-

gende Formelreihe mag den Aufbau dieser Substanz erläutern. ($R=C_2H_5$).

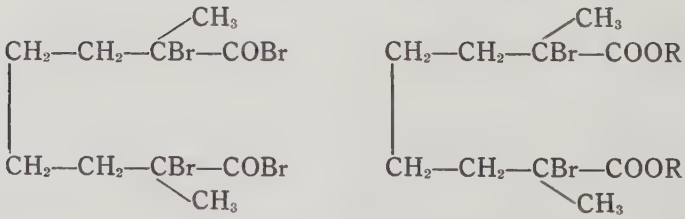
VI



VII



VIII



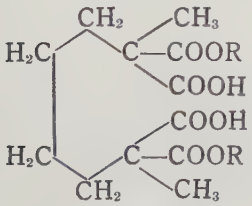
Als Aufbaustoffe für diese Synthese dienen Dibrombutan und Isobernsteinsäureester. Das Dibrombutan wurde nach einer Vorschrift von v. Braun[1]) hergestellt. Der Isobernsteinsäureester wurde nach Meyer u. Bock[2]) in sein Diamid übergeführt und das durch Umkristallisieren gereinigte Diamid wurde durch Kochen mit Alkohol und Schwefelsäure wieder in den Isobernsteinsäure-

[1]) B. **55**, 3527.
[2]) A. **347**, 98 (1906).

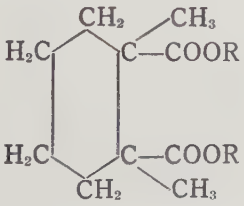
ester zurückverwandelt. Der so gewonnene Ester ging konstant bei 11 mm bei 84° über. Stellt man das Natriumsalz des Isobernsteinsäureesters durch Hinzufügen von Natriumäthylat her und versetzt dann mit $\alpha\,\delta$ Dibrombutan, so erhält man nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade bis zur neutralen Reaktion wohl, wie aus der Formelreihe ersichtlich, den $\alpha\,\alpha$, Dimethyl- $\alpha\,\alpha$, dicarboxylkorksäuretetraäthylester (VI), aber in sehr schlechter Ausbeute. Bessere Resultate lassen sich bei dem Umsatz von Dibrombutan mit Natriumisobernsteinsäureester in Benzol oder Toluollösung erhalten. Hierauf weist auch eine Arbeit von Kitzing[1]) hin, der auf analogem Wege aus Isobernsteinsäureester und Äthylenbromid den $\alpha\,\alpha$, Dimethyl $\alpha\,\alpha$, dicarboxyladipinsäuretetraäthylester dargestellt hat. Wir verfuhren in unserem Falle so, daß wir auf Natriumstaub, der nach der Vorschrift von Brühl[2]) hergestellt war, Isobernsteinsäureester in benzolischer Lösung einwirken ließen, bis die Wasserstoffentwicklung nicht mehr wahrnehmbar war. Danach wurde Dibrombutan hinzugegeben und 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die Ausbeute an $\alpha\,\alpha$,-Dimethyl $\alpha\,\alpha$, dicarboxylkorksäuretetraäthylester war auch jetzt nicht sehr gut und betrug 30 %. Der Ester siedet bei 15 mm bei 232°, bei 30 mm bei 246°. Im Gegensatz zu dem soeben erwähnten $\alpha\,\alpha$, Dimethyl- $\alpha\,\alpha$, dicarboxyladipinsäuretetraäthylester von Kitzing, der einen Schmelzpunkt von 53° besitzt, ließ sich unser Ester nicht zur Kristallisation bringen.

Vorübergehend ist auch daran gedacht worden, den $\alpha\,\alpha$, Dimethyl $\alpha\,\alpha$, dicarboxylkorksäuretetraäthylester als Ausgangsmaterial zu einer Synthese des Desoxykantharidins zu benutzen. Durch doppelte halbseitige Verseifung muß man eine Substanz der Formel IX erhalten können, deren Dinatriumsalz bei der Elektrolyse den Körper X erwarten lassen sollte. ($R=C_2H_5$).

IX



X



[1]) B. **27**, 1578 (1894).
[2]) B. **35**, 3516 (1902); **37**, 2067, 932, (1904).

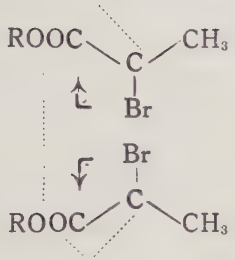
Letztere Formel ist aber der Ausdruck für den Ester der Desoxykantharidinsäure. Eine Verseifung würde dann zur Desoxykantharidinsäure bezw. zum Desoxykantharidin führen. Bei dieser Synthese wäre allerdings das Entstehen der den Formeln IV und V entsprechenden Isomeren zu erwarten. Dieser Arbeitsweg wurde aber deswegen als aussichtslos verlassen, da durch Arbeiten von Vanzetti[1]), der durch Elektrolyse des Dinatriumsalzes der Korksäure Hexahydrobenzol zu erhalten gedachte, gezeigt worden ist, daß die Kolbe'sche Synthese sich nicht zu Ringschlüssen eignet und bei höheren Homologen der Oxalsäurereihe zu Oxydations- und Zersetzungsprodukten führt. Daher wurde der $\alpha\,\alpha$, Dimethyl $\alpha\,\alpha$, dicarboxylkorksäuretetraäthylester verseift und ohne eine Reindarstellung der entsprechenden Tetracarbonsäure durchzuführen unter Kohlensäureabspaltung in Dimethylkorksäure (VII) übergeführt. Da in ihr zwei gleichwertige optisch aktive Kohlenstoffatome vorhanden sind, müssen bei der Synthese dieser Säure analog den Verhältnissen bei der Weinsäure eine spaltbare Racem- und eine nicht spaltbare Mesoform auftreten. Durch fraktionierte Kristallisation lassen sich auch zwei nach der Analyse isomere Säuren erhalten. Die höher schmelzende, die aus Analogieschlüssen als spaltbare Säure anzusehen ist, schmilzt bei 134°, die Mesoform schmilzt bei 90°. Es ist aber nur die Mesoform, die für die Synthese des Desoxykantharidins in Betracht kommt, da nur sie bei einem Ringschluß zu einem Körper kommen läßt, in dem sowohl die CH_3-Gruppen wie auch die COOH-Gruppen unter sich cisständig zum Ring liegen, wie es das Desoxykantharidin (IV) verlangt. Diese Behauptung wird klar werden, wenn wir den geplanten Weg zur Synthese ins Auge fassen. Die $\alpha\,\alpha$, Dimethylkorksäure sollte durch Brom und Phosphor und nachheriges Behandeln des Reaktionsproduktes mit Alkohol in den $\alpha\,\alpha$, Dibrom $\alpha\,\alpha$, dimethylkorksäureester übergeführt, und dieses Dibromid durch molekulares Silber unter Herausnahme der beiden Bromatome zum Ring geschlossen werden.

Unter der Voraussetzung, daß bei dem Ersatz der H-Atome der Dimethylkorksäure durch Brom keine Umkehrung der optischen Verhältnisse eintritt, wird nur aus der Mesoform der $\alpha\,\alpha$,-Dimethylkorksäure die Mesoform des $\alpha\,\alpha$, Dibrom $\alpha\,\alpha$, dimethylkorksäureesters entstehen, welch letztere folgende räumliche Formel (XI) aufweist. ($R=C_2H_5$).

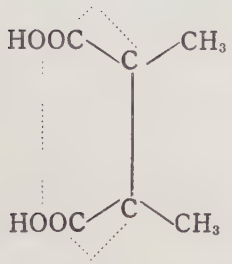
---

[1]) C. 1907 II 1061.

XI



XII

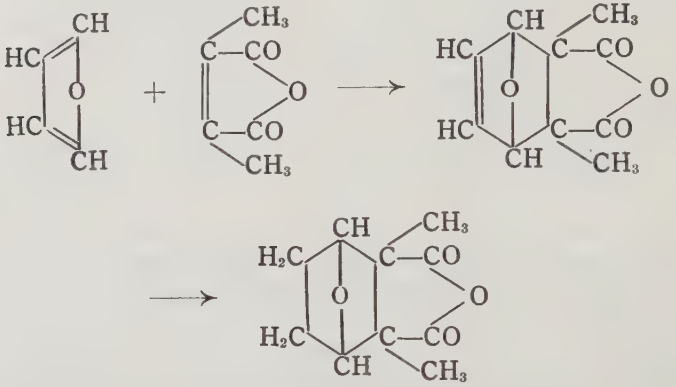


Die punktierten Linien sollen in Formel XI die offene Kette und in Formel XII den geschlossenen Sechserring andeuten und in einer Ebene senkrecht zur Papierebene liegen. Man wird aus Formel XI und XII ersehen können, daß die Mesoform bei der Ringschließung zu einem Körper führt, in dem die CH_3-Gruppen und die COOH-Gruppen unter sich cisständig zum Ring liegen. Leider konnten nur 2 g der niedrig schmelzenden $\alpha\,\alpha$,Dimethylkorksäure isoliert werden (Mesoform). Sie wurden dann durch Brom und Phosphor und nachheriges Behandeln mit Alkohol in $\alpha\,\alpha$, Dibrom $\alpha\,\alpha$, dimethylkorksäureester (VIII) verwandelt. Der Ester wurde in Benzol gelöst und mit einem Überschuß von molekularem Silber am Rückflußkühler erhitzt. Das Brom war dann vollkommen herausgenommen, was an der gebildeten Menge AgBr festgestellt werden konnte. Trotzdem konnte nach dem Verseifen des Reaktionsproduktes kein Desoxykantharidin gefaßt werden.

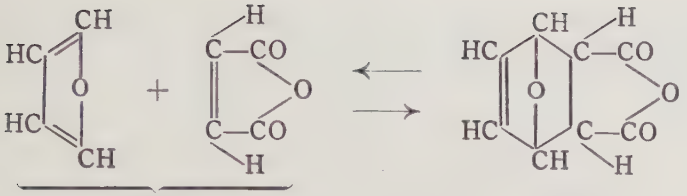
Im Folgenden sollen nun die synthetischen Versuche des Kantharidins selbst abgehandelt werden. In der schon erwähnten Arbeit von Diels und Alder[1]) ist von den Verfassern gezeigt worden, daß nicht nur offene Ketten mit konjugierten Doppelbindungen wie das Butadien mit Maleinsäureanhydrid zusammentreten, sondern auch fünfgliedrige Ringe, sofern sie ein konjugiertes System enthalten, diese Kondensationen eingehen. So reagiert Cyklopentadien mit Maleinsäureanhydrid quantitativ zu $\triangle$ 4—3,6 Endomethylentetrahydrophthalsäureanhydrid. Würde nun in analoger Weise Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid zu kuppeln sein, so entstände $\triangle$ 4—3,6 Endoxo 1,2 dimethyltetrahydrophthalsäureanhydrid, ein Körper, der sich nur durch das Vorhandensein

[1]) l. c.

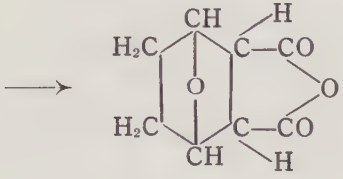
einer Doppelbindung vom Kantharidin unterscheidet. Durch Reduktion würde daraus das Kantharidin entstehen. Folgende Formeln mögen dies erläutern.



Leider waren alle diese Versuche, eine Kondensation von Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid zu erreichen, negativ. Der Grund des Mißlingens dürfte auch hier, wie schon bei den Kondensationen von Butadien mit Dimethylmaleinsäureanhydrid ausgeführt worden ist, in der geringen Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung des Dimethylmaleinsäureanhydrids zu suchen sein. Daher wurde schon nach einigen resultatlosen Versuchen die Kuppelung von Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid aufgegeben. Da das Kantharidin selbst auf diesem Wege nicht aufzubauen war, schien es doch interessant zu sein, Furan mit Maleinsäureanhydrid zusammentreten zu lassen und den entstandenen Körper zu reduzieren. Man mußte so zu einer Substanz kommen, die dem Kantharidin sehr ähnlich ist und sich nur durch das Fehlen zweier Methylgruppen von ihm unterscheidet. Wenn dieser neue Körper dann eine dem Kantharidin ähnliche physiologische Wirkung zeigte, so hätte dies Verhalten eine Erhärtung der Kantharidinformel ergeben. Diese Versuche waren nun erfolgreich. Läßt man in benzolischer Lösung Furan mit Maleinsäureanhydrid bei gewöhnlicher Temperatur einige Stunden aufeinander einwirken, so scheiden sich helle, harte Kristalle ab, die nach Verbrennung und Titration die gewünschte Zusammensetzung des △ 4—3,6 Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrids haben. Der Vorgang hat sich nach der folgenden Gleichung abgespielt (XIII, XIV).



XIII XIV



XV

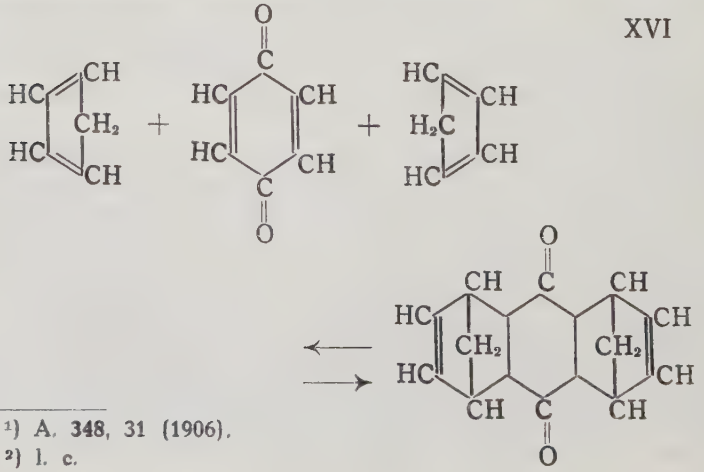
Die erhaltene Substanz (XIV) schmilzt bei 118° unter Zersetzung. Die vorhandene Doppelbindung läßt sich mit Sodapermanganat und durch katalytische Reduktion nachweisen. Letztere führt zu einer vollkommen hydroaromatischen Substanz (XV), die wir wegen der Ähnlichkeit mit Kantharidin Protokantharidin nennen wollen. Sie schmilzt bei 117° und läßt sich im Gegensatz zu dem nicht hydrierten Körper, der sich schon beim Schmelzen zersetzt, im Vakuum destillieren. Unsere Hoffnung, schon im Protokantharidin einen physiologisch wirksamen Stoff zu haben und dadurch auf das Kantharidin rückschließen zu können, wurde allerdings nicht erfüllt. Jedoch wurden wir bei dieser Synthese auf einen möglichen neuen Abbau des Kantharidins aufmerksam, worauf später eingegangen werden soll.

Das Kuppelungsprodukt von Furan und Maleinsäureanhydrid schmilzt, wie schon berichtet wurde, bei 118° unter Gasentwicklung. Ist diese beendet, so hinterbleibt eine klare Flüssigkeit, die beim Abkühlen kristallinisch erstarrt. Ein erneuter Schmelzpunkt liegt jetzt bei 53°. Das ist aber der Schmelzpunkt des Maleinsäureanhydrids. Tatsächlich liegt auch dieses vor, denn ein Mischschmelzpunkt ergibt keine Depression. Das beim Schmelzen des △ 4—3,6 Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrids entweichende Gas ist aber nichts anderes als Furan, das durch die Grünfärbung eines mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspanes nachgewiesen werden kann. Es zerfällt also das △ 4—3,6 Endoxotetrahydrophthal-

säureanhydrid, das durch Zusammengeben von Furan und Maleinsäureanhydrid bei Zimmertemperatur erhalten wird, bei einer Erhöhung der Temperatur um 100° wieder in seine Ausgangsmaterialien. Es liegt also zwischen den Formeln XIII und XIV eine umkehrbare Reaktion vor.

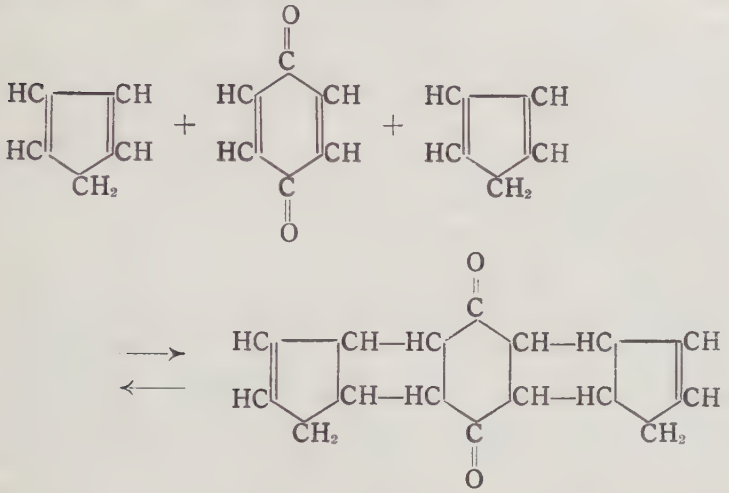
Der leichte Zerfall ließ zeitweise die Vermutung aufkommen, daß in dem Kuppelungsprodukt zwischen Furan und Maleinsäureanhydrid gar kein △ 4—3,6 Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrid vorliege, sondern daß eine lockere Molekülverbindung der genannten Komponenten entstanden sei. Diese Annahme wurde aber dadurch hinfällig, daß bei Hydrierung der Substanz ein durchaus beständiger Körper, das schon erwähnte Protokantharidin resultiert. Danach muß das Anlagerungsprodukt von Furan an Maleinsäureanhydrid ein Körper mit normalen Bindungen und der Formel XIV entsprechend △ 4—3,6 Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrid sein, welche Verbindung wir in Anlehnung an das Protokantharidin von jetzt ab Dehydroprotokantharidin nennen wollen. Eine Erklärung dafür, daß sich in diesem Körper zwei einfache Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen mit solcher Leichtigkeit lösen, dürfte schwer zu geben sein. Ähnliche Vorgänge finden wir beim Dicyklopentadienchinon, das zuerst von W. Albrecht[1]) dargestellt und untersucht worden ist. Diels und Alder[2]) schrieben diesem Körper die Konstitution XVI zu, indem sie die Anlagerung von zwei Molekülen Cyklopentadien an Chinon nach folgendem Reaktionsschema annahmen.

XVI



[1]) A. **348**, 31 (1906).
[2]) l. c.

Der entstehende Körper (XVI) läßt sich zu einem beständigen Körper hydrieren, zerfällt aber als nicht hydrierte Substanz beim Erhitzen wieder in seine Ausgangsmaterialien. Dieses Verhalten ist so eigenartig, daß Staudinger[1]) an der von Diels und Alder gewählten Struktur dieser Verbindung zweifelte und sie als System mit zwei Viererringen hinstellte.



In neuerer Zeit haben jedoch Diels und Alder genügend Beweise erbracht, sodaß wohl keine Bedenken mehr gegen die Fünferringstrukturauffassung vorhanden sind. Daß in dem Anlagerungsprodukt von Furan an Maleinsäureanhydrid sowie in seinem Hydrierungsprodukt tatsächlich die Substanzen der Formel XIV und XV vorliegen, war für uns nicht zweifelhaft, da wir auf indirektem Wege einen Beweis für die Struktur des Dehydroprotokantharidins und des Protokantharidins erbringen konnten, worauf später eingegangen werden soll.

Da das Dehydroprotokantharidin so leicht in Furan und Maleinsäureanhydrid zerfiel, durfte man annehmen, daß auch das Kupplungsprodukt zwischen Furan und Dimethylmaleinsäureanhydrid, falls sich ein solches überhaupt bildete, äußerst unbeständig sei. In den ersten Versuchen, die unternommen worden waren, um Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid zu kondensieren, wurden

[1]) A. **467**, 73 (1928).

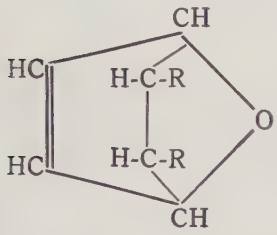
diese Substanzen in benzolischer Lösung im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Da aber die Möglichkeit bestand, daß das zu erwartende Kuppelungsprodukt bei dieser Temperatur schon wieder in seine Ausgangsmaterialien zerfiel, wurden jetzt einige Versuche bei niedrigen Temperaturen angesetzt. Sie zeitigten jedoch keine Ergebnisse. Auch der Wechsel des Lösungsmittels ergab keine Resultate. Es wurde als Lösungsmittel Äther und Alkohol angewandt, mit welchen die Kondensation von Furan mit Maleinsäureanhydrid quantitativ verlaufen war. Damit wurden die Kondensationsversuche von Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid endgültig aufgegeben.

Wie schon gesagt, dürfte es schwer fallen, eine Erklärung für den leichten Zerfall des Dehydroprotokantharidins in seine Ausgangsmaterialien zu finden. Zunächst wird man versucht sein, die Ursache in Ringspannungen zu suchen. Aus der Formel XIV ist ohne weiteres ersichtlich, daß starke Abweichungen vom Tetraederwinkel vorhanden sind, wenn man die beiden Fünferringe, die durch die Sauerstoffbrücke bedingt sind, in einer Ebene annimmt. Diese Ringspannung kann aber nicht der Grund des leichten Zerfalles sein, da im Protokantharidin, das als hydriertes Dehydroprotokantharidin ähnliche Ringspannungen aufweist, ein durchaus stabiles System vorliegt. Mithin ist der Unterschied in dem Verhalten zwischen Dehydroprotokantharidin und Protokantharidin nur durch die Doppelbindung des ersteren bedingt. Diese Doppelbindung ermöglicht es, daß bei einer Spaltung zwei beständige Einzelkörper, Furan und Maleinsäureanhydrid, gebildet werden können, ohne daß eine Verschiebung der H-Atome nötig ist. Beim Protokantharidin ist eine solche Sprengung nicht mehr möglich, da bei einem Zerfall in Dihydrofuran und Maleinsäureanhydrid H-Wanderung angenommen werden müßte. Es wird also eine Spaltung der Ringgebilde möglich sein, wenn ohne Wanderung von Atomen oder Atomgruppen zwei zwar energiereichere, aber doch beständige Substanzen entstehen können. Ob solche Zerfallsreaktionen eine allgemeine Erscheinung sind, wird erst durch ein größeres Tatsachenmaterial festgestellt werden können.

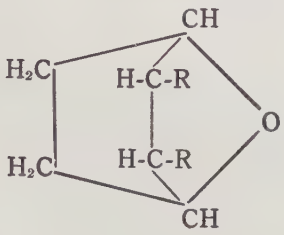
Es wurde soeben erwähnt, daß im Molekül des Dehydroprotokantharidins wie auch des Protokantharidins starke Ringspannungen vorhanden sind, wenn man die zwei Fünferringe in eine Ebene legt. Es läßt sich aber auch ein ziemlich spannungsfreies Modell des Dehydroprotokantharidins wie des Protokantharidins aufbauen, wenn man die zwei Fünferringe, die durch das Brückensauer-

stoffatom bedingt sind, nicht in eine Ebene verlegt. Dem Dehydroprotokantharidin und Protokantharidin würden dann folgende räumliche Formeln zukommen (XVII, XVIII). Die beiden Fünferringe sind in diesen Bildern zueinander im Tetraederwinkel geneigt. (R=COOH).

XVII

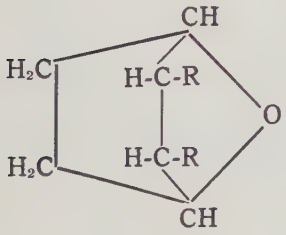


XVIII

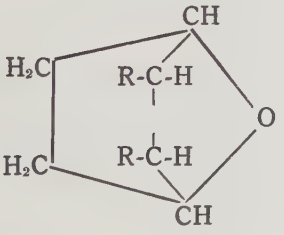


Man möchte diese Lagerung der Atome im Dehydroprotokantharidin und Protokantharidin bevorzugen, da so spannungsfreie Systeme vorliegen. Diese räumliche Lagerung sollte aber je zwei Isomere des Dehydroprotokantharidins und Protokantharidins zulassen, von denen die beiden Isomeren des letzteren durch folgende Formeln wiedergegeben sein sollen (XIX u. XX). (R=COOH).

XIX

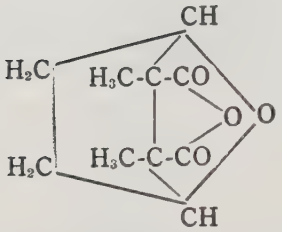


XX

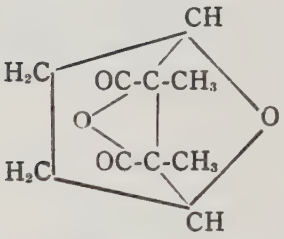


Es müssen also einmal die COOH-Gruppen zu dem zweiten Fünferring, das andere Mal die H-Atome cisständig sein. Diese Isomerie müßte beim Kantharidin selbst auch auftreten, sodaß die Formel des Kantharidins entsprechend der Formel III, die die von Gadamer bevorzugte ist, in folgende zwei Strukturbilder aufzulösen wäre. (XXI, XXII).

XXI

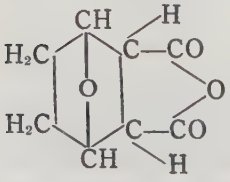


XXII

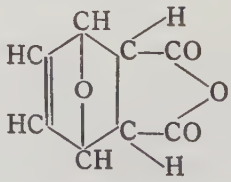


Es war daher von Interesse, beim Dehydroprotokantharidin oder Protokantharidin nach diesen eventuell möglichen Isomeren zu suchen. Da das Dehydroprotokantharidin wegen seiner Unbeständigkeit nicht geeignet ist, die Isomeren zu isolieren, wurde das Protokantharidin genauer daraufhin untersucht. Jedoch konnten durch fraktionierte Kristallisation keine Isomeren aufgefunden werden. Die Substanz war vollkommen einheitlich. Man muß sich also auf den Standpunkt stellen, daß entweder diese Isomeren nicht existieren, d. h. die zwei Fünferringe in einer Ebene liegen und das Molekül eine ziemliche Spannung aufweist, oder daß bei der Anlagerung von Furan an Maleinsäureanhydrid aus allerdings unverständlichen Gründen nur eines der beiden Isomeren Dehydroprotokantharidine gebildet wird und folglich bei der Hydrierung auch nur ein Protokantharidin entsteht.

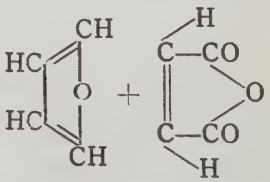
Der schon so oft erwähnte Unterschied zwischen der Beständigkeit des Dehydroprotokantharidins im Gegensatz zum Protokantharidin brachte uns auf die vielleicht naheliegende Idee, daß das Kantharidin, das ein außerordentlich beständiger Körper ist, beim Dehydrieren in ein unbeständiges Dehydrokantharidin übergeführt werden könnte. Ein Vergleich der Formel des Protokantharidins und Dehydroprotokantharidins einerseits und des Kantharidins und Dehydrokantharidins andererseits wird diesen Gedankengang ohne weiteres verständlich machen.



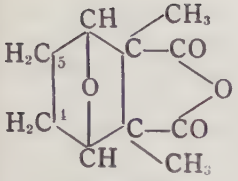
Protokantharidin
beständig



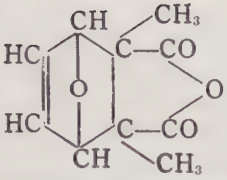
Dehydroprotokantharidin
zerfällt in



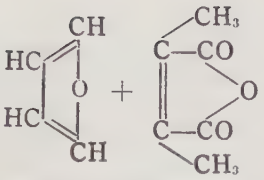
Furan u. Maleinsäureanhydrid



Kantharidin beständig



Dehydrokantharidin sollte zerfallen in



Furan u. Dimethylmaleinsäureanhydrid

Wenn das Kantharidin der angenommenen Formel entspricht, und wenn es gelingt, bei einer Dehydrierung des Kantharidins eine Doppelbindung an der gewünschten Stelle, d. h. zwischen den C-Atomen 4 und 5 zu erzeugen, so muß das entstehende Dehydrokantharidin analog dem Zerfall des Dehydroprotokantharidins in Furan und Dimethylmaleinsäureanhydrid übergehen. Die Bedingungen für eine Dehydrierung in diesem Sinne sind insofern beim Kantharidin günstig, da normalerweise die Dehydrierung an den C-Atomen einsetzen wird, die die meisten H-Atome tragen, also an den C-Atomen 4 und 5. Tatsächlich gelingt es, das Kantharidin, wenn man seine Dämpfe bei 280° über Palladiumasbest als dehydrierenden Katalysator leitet, in ein Dehydrokantharidin überzuführen. Dieses kann zwar nicht als solches gefaßt werden, sondern tritt in Form seiner Zerfallsprodukte auf, nämlich Furan und Dimethylmaleinsäureanhydrid. Mit dieser Zerfallsreaktion des Dehydrokantharidins ist die Konstitution des Kantharidins aufgeklärt. Die von Gadamer aufgestellte Formel (III) hat sich als richtig erwiesen.

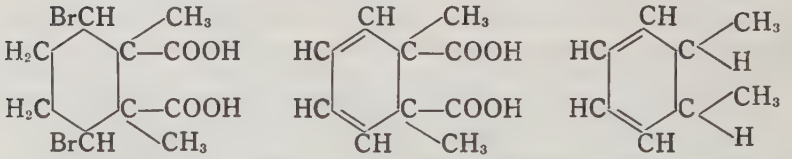
Umgekehrt ist aber auch ein indirekter Beweis für die Struktur des Protokantharidins und Dehydroprotokantharidins erbracht; denn es ist, da das Kantharidin symmetrischen Bau besitzt, eine Viererringstrukturauffassung, wie sie Staudinger vorschlägt[1]), für dieses unmöglich und folglich auch für das Protokantharidin und Dehydroprotokantharidin, weil die Übereinstimmung in dem Verhalten zwischen Protokantharidin und Dehydroprotokantharidin einerseits und Kantharidin und Dehydrokantharidin andererseits gleichartige Konstitutionsbilder verlangt.

Fernerhin sind durch die Strukturaufklärung des Kantharidins sämtliche Abbauprodukte desselben, die Gadamer und seine Schüler erhalten haben, und die zur Aufstellung der Formel führten,

[1]) l. c.

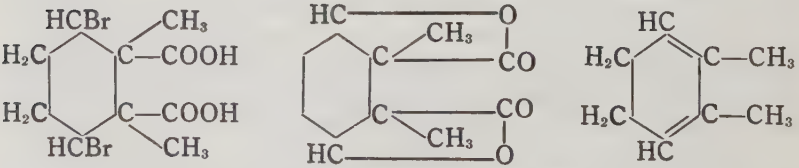
in ihrer Konstitution sichergestellt. So ist IIIa die Formel für das Dibromid, IIIb die Struktur der Hydrobromkantharsäure, IIId der Ausdruck für Kantharsäure und IIIe das Bild für Desoxykantharidin. Die Entstehung des Kantharens, das aus dem Dibromid (IIIa) durch Kochen mit Alkalien gebildet wird, ist auch jetzt noch nicht ohne weiteres verständlich. Es sind zwei theoretische Bildungsweisen einer Substanz der Summenformel C_8H_{12} aus dem Dibromid IIIa denkbar. Die erste Möglichkeit ist die, daß das Dibromid unter Abspaltung von zwei Bromwasserstoffmolekülen in eine $\triangle$ 3,5—1,2 Dimethyldihydrophthalsäure übergeht, die dann ihrerseits aus allerdings unverständlichen Gründen zwei CO_2-Moleküle verliert und in Kantharen übergeht. Folgende Formelreihe gibt diesen Vorgang wieder.

XXIII



Danach müßte dem Kantharen die Formel XXIII zukommen, W. Rudolph[1]), der das Kantharen genauer untersucht hat, verwirft aber diese Formel, da sie nicht den optischen Verhältnissen, wie sie beim Kantharen beobachtet wurden, gerecht wird. Er entscheidet sich vielmehr für eine Formel XXIV. Die Bildung eines Kantharens der Formel XXIV läßt sich nun durch folgende Bilder erklären.

XXIV



[1]) Ar. **254**, 439 (1916).

In dieser Formelreihe ist als Zwischenprodukt ein Körper mit zwei β Laktonringen angenommen. Da nun einerseits β Laktone bei der Salzbildung von β Halogenfettsäuren gebildet werden können, und andererseits diese entstandenen β Laktone, wie von Salkowski jun. nachgewiesen worden ist[1]), unter CO_2-Abspaltung in eine ungesättigte Substanz übergehen können, so erscheint die Bildung des Kantharens auf dem zuletzt skizzierten Weg gut denkbar. Dem Kantharen käme dann, wie schon W. Rudolph[2]) aus den optischen Daten schloß, die Formel XXIV zu.

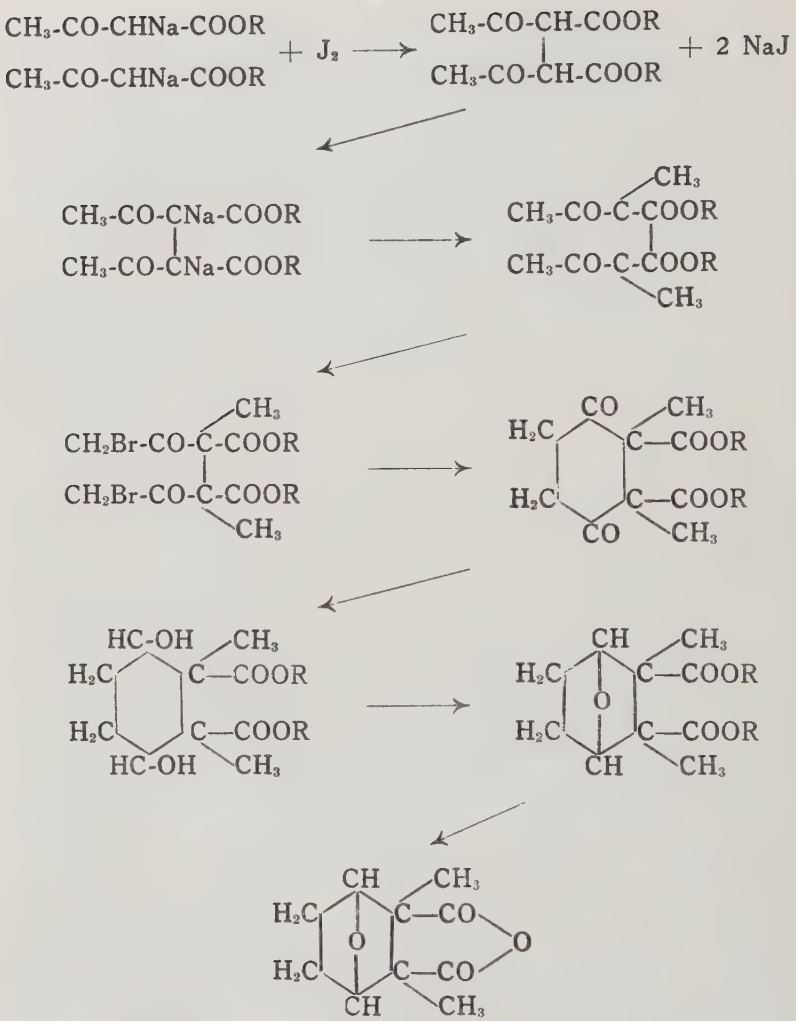
Nur eine Unsicherheit besteht noch in der Konstitution des Kantharidins. Bei der Besprechung des Protokantharidins ist darauf hingewiesen worden, daß bei ihm und auch beim Kantharidin zwei Isomere theoretisch denkbar wären (XIX, XX, XXI, XXII). Das Nichtauffinden der gesuchten Isomeren beim synthetisierten Protokantharidin ist aber kein einwandfreier Beweis dafür, daß nicht doch solche Isomerien bestehen können. Aus der Zerfallsreaktion des Kantharidins bei seiner Dehydrierung wird man leider auch keine Aufklärung in dieser Frage erwarten können, da beide räumlich möglichen Formeln des Kantharidins (XXI, XXII) bei einer Dehydrierung ein unbeständiges Dehydroprodukt denkbar machen. Die Frage, ob zwei Isomere beim Kantharidin möglich sind, muß unbeantwortet bleiben. Nur eine Synthese des Kantharidins kann vielleicht eine Lösung des Problems erbringen.

In dieser Richtung sind zahlreiche Versuche unternommen worden, ohne aber ein Ergebnis zu zeitigen. Zur Synthese des Kantharidins schien zuerst der Diacetbernsteinsäureester ein geeignetes Ausgangsmaterial zu sein. Dieser läßt sich aus Acetessigester gewinnen, indem dessen Natriumsalz in ätherischer Lösung mit Jod behandelt wird. Unter Abspaltung von Natriumjodid treten zwei Acetessigesterreste zum Diacetbernsteinsäureester zusammen. Da der letzte als doppelter Acetessigester zwei bewegliche H-Atome aufweist, sollte eine Methylierung durch Behandeln seines Dinatriumsalzes mit Jodmethyl möglich sein und zu einem C-Dimethyldiacetbernsteinsäureester führen. Die geplante Weiterverarbeitung desselben auf Kantharidin mag durch folgende Formelreihe klar werden.

---

[1]) J. f. pr. Ch. **106**, 253 (1923).

[2]) Ar. **254**, 439 (1916).

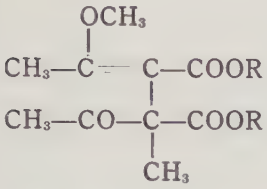


Dieser Weg wurde aber deshalb hinfällig, weil es nicht möglich ist, den Diacetbernsteinsäureester in einen C-Dimethyldiacetbernsteinsäureester überzuführen. In einer Arbeit von Willstätter und Klarke[1]) sind zahlreiche Methylierungen des Diacetbern-

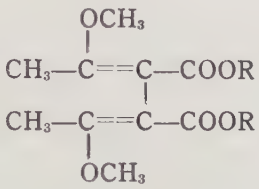
[1]) B. 47, 291 (1914).

steinsäureesters vorgenommen worden, die aber im besten Falle nur zu einem C-O-Dimethyldiacetbernsteinsäureester kommen ließen, also einer Verbindung der Formel XXV.

XXV

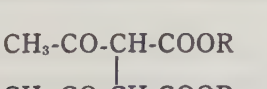


XXVI

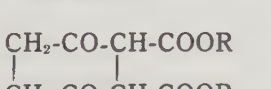


In den meisten Fällen und mit guter Ausbeute läßt sich bei Methylierungen der O-Dimetyldiacetbernsteinsäureester erhalten (XXVI). In der Hoffnung, daß bei Anwendung von hohen Temperaturen und Alkali im Überschuß eine Umlagerung des O-Dimethyl in den tautomeren C-Dimethyldiacetbernsteinsäureester stattfinden werde, versuchten wir Methylierungen von Diacetbernsteinsäureester mit Natriumäthylat und Jodmethyl im Bombenrohr bei 200° durchzuführen. Es war aber auch bei dieser hohen Temperatur nur O-Dimethyldiacetbernsteinsäureester entstanden. Da ferner in der Arbeit von Willstätter und Klarke[1]) darauf hingewiesen wird, daß es nicht möglich ist, den C-Dimethyldiacetbernsteinsäureester analog der Synthese des Diacetbernsteinsäureesters aus zwei Molekülen Methylacetessigester aufzubauen, scheint eine Synthese des C-Dimethyldiacetbernsteinsäureesters nicht mehr durchführbar.

Deshalb mußten wir uns nach einem anderen Ausgangsmaterial umsehen. Als solches schien der 1,4 Dionhexahydrophthalsäureester geeignet. Vergleicht man die Formel dieser Verbindung mit der des Diacetbernsteinsäureesters, so wird man sofort eine große Übereinstimmung feststellen können. (R=C_2H_5).



Diazetbernstein-
säureester



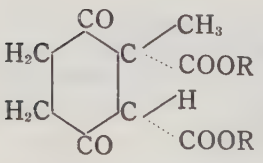
1,4 Dionhexahydro-
phthalsäureester

[1]) B. 47, 291 (1914).

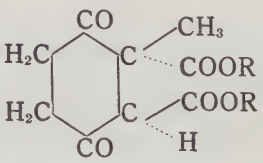
Man kann sich den 1,4 Dionhexahydrophthalsäureester aus dem Diacetbernsteinsäureester durch Herausnahme zweier H-Atome entstanden denken. In beiden Fällen ist die Acetessigester-Konfiguration zweimal vorhanden. Obwohl nun beim Diacetbernsteinsäureester eine doppelte Methylierung an den C-Atomen nicht möglich war, konnte vielleicht eine solche Reaktion beim 1,4 Dionhexahydrophthalsäureester denkbar sein, da die räumliche Anordnung der Atome durch das Sechserringsystem in einer bestimmten Lage festgelegt ist. Leider trifft diese Erwartung nicht zu. Durch Arbeiten von Helferich[1]), der den 1,4 Dionhexahydrophthalsäureester durch eine Reihe interessanter Reaktionen aus Chinon aufbauen konnte, ist festgestellt worden, daß nur eine C-gebundene Methylgruppe eingeführt werden kann. Es bestehen beim 1,4-Dionhexahydrophthalsäureester dieselben Verhältnisse wie beim Diacetbernsteinsäureester.

Aus diesen beiden Beispielen geht wohl einleuchtend hervor, daß es nicht möglich ist, durch Methylierungen die zwei Methylgruppen einzuführen. Eine Erklärung für das Versagen der Reaktion läßt sich schwer geben. In der Arbeit von Willstätter und Klarke wird auf die theoretische Möglichkeit nicht eingegangen. Helferich nimmt für den C-Monomethyl 1,4 dionhexahydrophthalsäureester eine Stabilisierung des Moleküls an, sodaß von den drei zu erwartenden tautomeren Formen dieses Körpers nur eine einzige in Erscheinung tritt. Die drei tautomeren Verbindungen sollen durch folgende Formeln wiedergegeben werden.

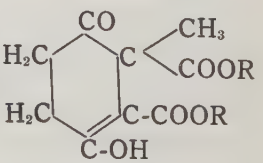
XXVII



XXVIII



XXIX

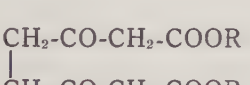


Formel XXVII und XXVIII sind die beiden möglichen Diketoformen, die im Verhältnis der Cis-Transisomerie zueinander stehen. Von diesen drei Tautomeren ist nach Helferich nur eine möglich und zwar die Enolform, der die Formel XXIX zukommt. Bei dieser Formel ist es verständlich, daß bei einer weiteren Methylierung,

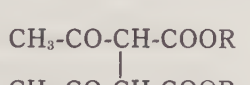
[1]) B. **54**, 155 (1921); **56**, 1112 (1923).

welche die Einführung der zweiten Methylgruppe bezwecken soll, die Methylgruppe nicht C-gebunden sondern O-gebunden auftritt. Es entsteht also ein C,O-Dimethyl 1,4 dionhexahydrophthalsäureester. Die Annahme einer Stabilisierung des Moleküls durch Helferich ist wohl gleichbedeutend mit der Annahme einer sterischen Hinderung.

Da somit der 1,4 Dionhexahydrophthalsäureester für die Synthese des Kantharidins ungeeignet ist, mußte ein anderer Körper als Ausgangsmaterial gefunden werden. Der von Willstätter und Pfannenstiel[1]) zuerst dargestellte Succinyldiessigester, der zum Aufbau des Tropins dient, schien auch für eine Synthese des Kantharidins in Betracht zu kommen. In ihm sind wie beim Diacetbernsteinsäureester zwei Acetessigesterreste zusammen getreten, doch ist die Kuppelung nicht zwischen den beiden α C-Atomen sondern zwischen zwei γ C-Atomen eingetreten.



Succinyldiessigester



Diacetbernsteinsäureester

Bei Methylierung, die beim Diacetbernsteinsäureester aus sterischen Gründen nicht zum gewünschten Produkt führt, sollte der Succinyldiessigester in einen normalen C-Dimethylsuccinyldiessigester übergehen, da in seinem Molekül keine sterischen Hinderungen vorhanden sind. Doch haben Willstätter und Pfannenstiel[2]) gezeigt, daß beim Lösen des Succinyldiessigesters in verdünnten Alkalien oder Natriumäthylat eine für unsere Zwecke nicht erwünschte intramolekulare Kondensation eintritt. Es entsteht unter Wasseraustritt ein Cyklopentanonderivat. Damit ist eine Methylierung im gewollten Sinne unmöglich. Es war nun zu überlegen, ob man analog der Synthese des Succinyldiessigesters, der durch Elektrolyse des Natriumsalzes der Acetondikarbonestersäure dargestellt wird, aus der entsprechenden Methylacetondikarbonestersäure den Dimethylsuccinyldiessigester erhalten konnte. Voraussetzung für diese Synthese war die leichte Darstellbarkeit der Methylacetondikarbonestersäure. Da bei halbseitiger Verseifung des

[1]) A. **422**, 1 (1920).

[2]) l. c.

Methylacetondikarbonsäureesters zwei Isomere Methylacetondikarbonestersäuren entstehen können (XXX u. XXXI) und die Bildung des zur Synthese ungeeigneten Isomeren (XXX) bevorzugt[1]) erscheint, dürfte eine Gewinnung und Reindarstellung der benötigten Methylacetondikarbonestersäure mit erheblichen Schwierigkeiten verknüpft sein. ($R=C_2H_5$).

XXXI

$HOOC\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH(CH_3)\text{-}COOR$

XXX

$ROOC\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH(CH_3)\text{-}COOH$

Es bestand aber noch eine Möglichkeit, den C-Dimethylsuccinyldiessigester aufzubauen. In der Arbeit von Willstätter und Pfannenstiel[2]) wird darauf hingewiesen, daß es nicht möglich ist, den Succinyldiessigester aus Succinylchlorid und Natriummalonester zu synthetisieren, da eine symmetrische Verknüpfung nicht eintritt. Die Reaktion zwischen Succinylchlorid und zwei Molekülen Natriummalonester wird voraussichtlich in zwei Phasen verlaufen. Zunächst wird wie aus den Formeln ersichtlich ein Mol. Succinylchlorid mit einem Mol. Natriummalonester zusammentreten.

XXXII

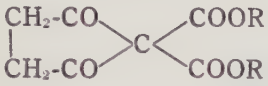
Die entstehende Verbindung (XXXII) kann, da sie ein voraussichtlich stark saures H-Atom in der Methingruppe besitzt, dem schwächer saueren zweiten Malonesterrest das Natrium unter Bildung von freiem Malonester entziehen und selbst in ein Natriumsalz übergehen. Dieses wird dann unter innermolekularer Natri-

---

[1]) Die Verseifungsgeschwindigkeit des Methylacetessigesters ist bedeutend größer als die des Acetessigesters, sodaß die Verseifung beim Methylacetondikarbonsäureester zuerst an der Karboxylgruppe einsetzen wird, die der $CH.CH_3$ Gruppe benachbart steht.

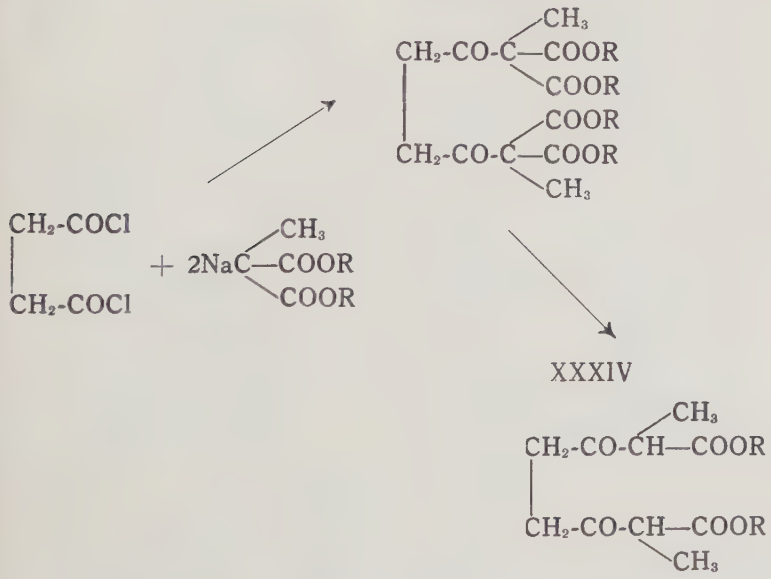
[2]) l. c.

umchloridabscheidung in einen Körper von folgender Formel übergehen.



Die Möglichkeit eines solchen Fünferringschlusses, der natürlich eine Entstehung des gewollten Succinyldimalonesters und daraus weiter Succinyldiessigesters ausschließt, ist aber bei der Einwirkung von Succinylchlorid auf Natriummethylmalonester nicht gegeben. Folgende Formeln mögen die gedachte Synthese des C-Dimethylsuccinyldiessigesters klarlegen.

XXXIII

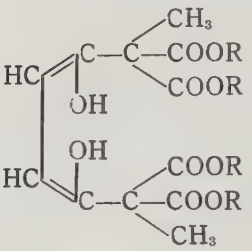


XXXIV

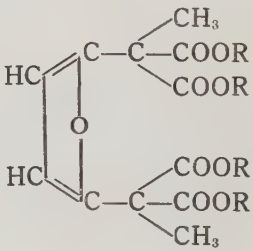
Die Darstellung des C-Dimethylsuccinyldiessigesters (XXXIV) wäre für eine Synthese nicht nötig gewesen, da auch schon der Succinyldimethylmalonester die Möglichkeit eines Aufbaues in sich schloß. Schreibt man den letztgenannten Körper (XXXIII) in Enolform, so ist die Bildung eines Furanringes durch wasserent-

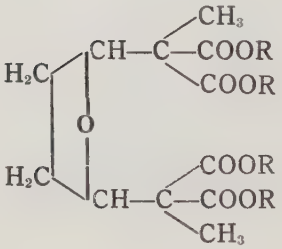
ziehende Reagenzien wahrscheinlich. Von dieser Verbindung aus war folgender Weg des Kantharidinaufbaues gedacht.

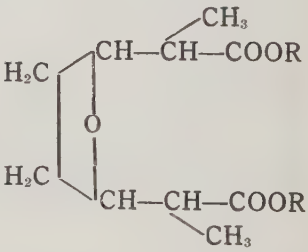
XXXIII

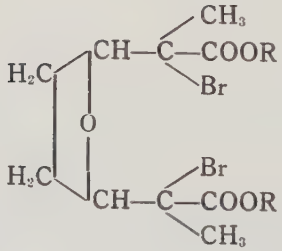


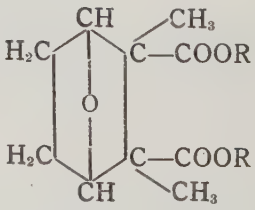
XXXV

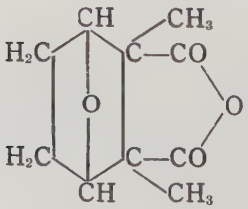












Die Synthese des Succinyldimethylmalonesters, der als Ausgangsmaterial für den soeben skizzierten Kantharidinaufbau dienen sollte, ist aber leider nicht möglich. Bei der Einwirkung von Succinylchlorid auf Natriummethylmalonester in benzolischer oder ätherischer Lösung scheidet sich zwar Natriumchlorid ab, aber das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene hellgelbe Öl, welches durch Ausschütteln mit Soda gereinigt werden kann, läßt sich nicht destillieren. Diese Tatsache ist schon von Meyer und Lüders[1]) festgestellt worden. Es war aber möglich, daß aus dem nicht gereinigten Produkt durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure als wasserentziehendem Mittel der Körper XXXV entstand, der als Furanderivat eine größere Stabilität aufweisen konnte und sich deshalb vielleicht durch Destillation rein gewinnen ließ. Jedoch konnte das durch Behandeln mit Schwefelsäure erhaltene Öl ebenfalls nicht destilliert werden. Es trat bei einer Vakuumdestillation vollkommene Zersetzung ein. Deshalb wurde auch dieser Weg als hoffnungslos aufgegeben.

Gleichzeitig war neben diesem soeben angeführten Versuch noch eine andere Reaktion unternommen worden, die ebenfalls die Synthese des Furankörpers XXXV bewerkstelligen sollte. Es ist in der Literatur ein $\alpha\alpha$, Dibromfuran bekannt[2]), welches durch Bromieren von Brenzschleimsäure erhalten werden kann. Das $\alpha\alpha$, Dibromfuran sollte durch Umsatz mit Natriummethylmalonester in die Substanz XXXV übergeführt werden. Die Einwirkung von $\alpha\alpha$, Dibromfuran auf Natriummethylmalonester brachte jedoch nicht das gewünschte Resultat. Nach stundenlangem Kochen der beiden Komponenten in Benzol konnte der Methylmalonester nach Zersetzen seines Natriumsalzes durch Säure quantitativ wieder gewonnen werden. Die beiden Bromatome im $\alpha\alpha$, Dibromfuran sind zu fest gebunden, um mit Natriummethylmalonester zu reagieren. Dieses Verhalten ist nicht erstaunlich, da Halogen, welches an einem doppelt gebundenem C-Atom steht, ganz allgemein eine außerordentliche Haftfestigkeit aufweist.

Aus den zahlreichen negativen Versuchen darf man wohl die Schlußfolgerung ziehen, daß durch Acetessigester oder Malonestersynthesen die Darstellung des Kantharidins praktisch unmöglich ist. Es ist deshalb auch nicht anzunehmen, daß das Kantharidin in der Natur auf diesen Wegen aufgebaut wird. Mehr Wahrscheinlichkeit hat die Vermutung, daß die Natur das Kantharidin

---

[1]) A. **415**, 34 (1918).
[2]) B. **18**, 448 (1885).

aus zwei reaktionsfähigen Doppelbindungssystemen analog den Synthesen von Diels und Alder[1]) aufbaut. In einer neueren Arbeit von den beiden letztgenannten Autoren[2]) ist es diesen angeblich gelungen, Cyklopentadien mit Dimethylmaleinsäureanhydrid zu kuppeln. Danach sollte eigentlich auch Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid reagieren. Diese Annahme wird aber äußerst unwahrscheinlich, da die zahlreichen erfolglosen Kondensationsversuche das Gegenteil beweisen.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit lassen sich in folgenden Feststellungen zusammenfassen:

Durch die Überführung des Kantharidins in ein Dehydrokantharidin, das in Form seiner Zerfallsprodukte Furan und Dimethylmaleinsäureanhydrid gefaßt werden kann, ist die Konstitution des Kantharidins aufgeklärt. Die von Gadamer aufgestellte Formel III hat sich als richtig erwiesen.

Mit der Aufklärung des Kantharidins sind auch die Strukturbilder der von Gadamer und seinen Schülern erhaltenen Abbauprodukte bewiesen.

Ein Aufbau des Kantharidins mit Hilfe der Acetessigester- oder Malonestersynthese erscheint unmöglich. Ebenso unwahrscheinlich ist die Möglichkeit einer direkten Verkuppelung von Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid zum Dehydrokantharidin.

---

[1]) l. c.
[2]) B. **62**, 554 (1929).

Praktischer Teil.

Kondensationsversuch von Butadien mit Dimethylmaleinsäureanhydrid in statu nascendi.

4 g $\beta\gamma$ Karboxyvalerolakton, die nach der Vorschrift von Rasch[1]) gewonnen worden waren, wurden mit einer benzolischen Lösung von Butadien (2½ g) versetzt und im Bombenrohr eingeschmolzen. Das Rohr wurde dann 1 Stunde auf 250° erhitzt. Nach Erkalten wurde das Rohr geöffnet, wobei sich kein starker Innendruck bemerkbar machte. Eine kleinere Menge fester Substanz, die sich am Glasrohr abgeschieden hatte, war unverändertes $\beta\gamma$Karboxyvalerolakton, wie der Schmelzpunkt 160° und Mischschmelzpunkt 162° ergab. Beim Verdampfen der benzolischen Lösung hinterblieb ein zähes, gummiartiges Produkt. Das Butadien war vollkommen verharzt. Die Aufarbeitung wurde so vorgenommen, daß das harzige Produkt zusammen mit dem unverändert gebliebenen $\beta\gamma$ Karboxyvalerolakton in alkalischer Lösung einer Wasserdampfdestillation unterworfen wurde. Es ging ein öliges Produkt über, das als niedriges Polymeres des angewandten Butadiens anzusehen ist. Als nichts mehr überging, wurde die angesäuerte Lösung nochmals mit Wasserdampf destilliert. Es konnte im Destillat 0,3 g Dimethylmaleinsäureanhydrid aufgefangen werden, das sofort einen scharfen Schmelzpunkt von 96° (Mischschmelzpunkt 96°) aufwies. Es war also das übergegangene Dimethylmaleinsäureanhydrid nicht mit dem zu erwartenden $\triangle$ 4—1,2 Dimethyltetrahydrophthalsäureanhydrid, das in Anlehnung an sein Hydrierungsprodukt, dem Desoxykantharidin, hätte wasserdampfflüchtig sein können, verunreinigt. War schon aus diesem Grunde die Entstehung des gewünschten $\triangle$ 4—1,2 Dimethyltetrahydrophthalsäureanhydrides unwahrscheinlich, so wurde doch, um sicher zu gehen, der Inhalt des Wasserdampfdestillationskolbens mit Natriumamalgam behandelt. Es mußte dann das

[1]) A. **234**, 38 (1886).

△ 4—1,2 Dimethyltetrahydrophthalsäureanhydrid in Desoxykantharidin übergehen, das seinerseits mit Wasserdämpfen flüchtig sein mußte. Nach Behandeln mit Natriumamalgam wurde deshalb nochmals in saurer Lösung eine Wasserdampfdestillation vorgenommen. Es ging nichts über. Demnach hatte sich kein Desoxykantharidin gebildet.

Darstellung von αα, Dimethyl αα, dikarboxylkorksäuretetraäthylester.

Als Ausgangsmaterialien für diese Synthese dienten Methylmalonester und α δ Dibrombutan. Der erste wurde nach Nef[1]) dargestellt. Um ihn weiter zu reinigen, wurde er nach Meyer und Bock[2]) in sein Diamid übergeführt. 30 g umkristallisiertes Diamid wurden mit 100 g Alkohol und 30 g konz. Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es schied sich ein dicker Brei von Ammoniumsulfat ab. Die Aufarbeitung des zurückgebildeten Methylmalonesters erfolgte in der üblichen Weise. Sein Siedepunkt lag bei 11 mm konstant bei 84°. 40 g dieses reinen Methylmalonesters wurden zu der berechneten Menge Natriumstaub, der sich unter Xylol befand, langsam zugegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet, und ein dicker Brei von Natriummethylmalonester entstanden war, wurde zunächst die berechnete Menge α δ Dibrombutan, welches nach v. Braun hergestellt war[3]), hinzu gegeben und daraufhin die Mischung 4 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Da sich noch keine vollkommen neutrale Reaktion eingestellt hatte, wurden noch 5 g α δ Dibrombutan hinzugefügt und nchmals 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmasse mit einigen ccm Alkohol behandelt, um Spuren von metallischem Natrium zu zerstören. Dann wurde der Kolbeninhalt in Wasser gegeben. Nach Ablassen des Wassers wurde die Xylollösung mit Soda ausgeschüttelt und dann mit Glaubersalz getrocknet. Nach Abziehen des Xylols im Vakuum wurde das zurückbleibende dickflüssige Öl der Vakuumdestillation unterworfen. Bei 15 mm ging zunächst zwischen 80 bis 120° unverändertes Ausgangsmaterial, Methylmalonester und Dibrombutan über, dann stieg das Thermometer langsam auf 232°, wo es bis zum Schluß

[1]) A. **309**, 188 (1899).
[2]) A. **347**, 98 (1906).
[3]) B. **55**, 3527 (1922).

verblieb. Die hochsiedende Fraktion betrug 10 g. Bei einer nochmaligen Rektifikation konnten 8½ g des konstant siedenden Öles erhalten werden, das nach seiner Verbrennung $\alpha\alpha$, Dimethyl $\alpha\alpha$,-dikarboxylkorksäuretetraäthylester war. Eine Kristallisation ließ sich nicht erreichen. Verbrennung:

114,2 mg Sbst.: 250,0 mg CO_2 87,3 mg H_2O

C_{20} H_{34} O_8 ber. 59,7% C 8,45% H

gef. 59,7% C 8,55% H

Darstellung der $\alpha\alpha$, Dimethylkorksäure.

Zur Verseifung des $\alpha\alpha$, Dimethyl $\alpha\alpha$, dikarboxylkorksäuretetraäthylesters wurden 10 g davon mit überschüssiger alkoholischer Kalilauge 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Es schied sich sofort ein Natriumsalz ab, das sich nach zweistündigem Erwärmen nicht mehr vermehrte. Nach dem Erkalten wurde das Natriumsalz abgenutscht, in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Es schied sich keine $\alpha\alpha$, Dimethyl $\alpha\alpha$, dikarboxylkorksäure ab, obwohl eine so konzentrierte Lösung vorlag, daß Kochsalz auskristallisierte. Schüttelte man die wässrige saure Lösung mit Äther aus, so wurde mit zweimaligem Ausäthern die organische Substanz vollkommen in Äther aufgenommen. Beim Verdampfen des Äthers hinterblieb ein zähes Öl, das bei längerem Trocknen auf dem Wasserbade zu einer salbigen Masse erstarrte. Die leichte Löslichkeit der Substanz in Wasser und Äther ließ darauf schließen, daß noch ein Halbester der Tetrakarbonsäure vorlag. Deshalb wurde der Körper mit 30%iger Schwefelsäure mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht, wobei er zu einem festen Kristallkuchen erstarrte. Nach dem Abnutschen wurden die Kristalle in einem Kölbchen im Ölbad eine halbe Stunde auf 220° erhitzt. Es trat lebhafte CO_2-Entwicklung auf. Nach Beendigung der Kohlensäureabspaltung wurde die zurückbleibende feste Masse unter Zusatz von Tierkohle aus Wasser umkristallisiert. Die jetzt erhaltenen weißen Kristalle schmolzen zwischen 100—110° nach Sintern bei 85°. Wie aus dem unscharfen Schmelzpunkt ersichtlich war, lag ein Gemisch zweier isomerer $\alpha\alpha$, Dimethylkorksäuren vor. Eine Titration des Säuregemisches ergab richtige Werte.

Titration:

106,7 mg Subst.: Verbrauch an n/10NaOH

$C_{10}H_{18}O_4$ ber. 10,6 ccm gef. 10,4 ccm

Die Trennung des Säuregemisches wurde durch fraktionierte Kristallisation durchgeführt. Zunächst wurde als Lösungsmittel Wasser angewandt, das aber keine Trennung erreichen ließ, da die Löslichkeitsverhältnisse der beiden Isomeren in diesem Lösungsmittel ungefähr gleich waren. Dagegen kristallisierte aus Benzol die schwerlösliche und hochschmelzende αα, Dimethylkorksäure, während die niedrigschmelzende in Lösung verblieb. Letztere konnte aus Benzin umgelöst werden. Der Schmelzpunkt der hochschmelzenden Säure lag bei 134° nach Sintern bei 132°, der der niedrigschmelzenden bei 90° nach Sintern bei 87°. Die Verbrennungen der beiden Substanzen zeigten, daß es sich um die beiden zu erwartenden αα, Dimethylkorksäureisomeren handelte.

Verbrennung der Substanz vom F. P. 134°:

4,980 mg Subst.	10,815 mg	CO_2	3,97 mg	H^2O
5,071 mg Subst.	11,050 mg	CO^2	4,07 mg	H^2O
$C_{10}H_{18}O_4$	ber.: 59,4% C		8,9% H	
	gef.: 59,3% C		8,9% H	
	59,5% C		9,0% H	

Verbrennung der Substanz vom F. P. 90°:

4,691 mg Subst.	10,195 mg	CO_2	3,72 mg	H_2O
4,924 mg Subst.	10,720 mg	CO_2	3,91 mg	H_2O
$C_{10}H_{18}O_4$	ber.: 59,4% C		8,9% H	
	gef.: 59,3% C		8,9% H	
	59,4% C		8,9% H	

Darstellung des αα, Dibromαα, dimethylkorksäurediäthylesters.

2 g niedrigschmelzende αα, Dimethylkorksäure wurden in einem kleinen Rundkolben, der durch Glasschliff mit einem Tropftrichter und Rückflußkühler verbunden war, in der von v. Auwers[1]) angegebenen Weise mit Brom und Phosphor und nachherigem Behandeln mit Alkohol in den αα, Dibrom α'α, dimethylkorksäureester verwandelt. Dieser Ester wurde durch Ausschütteln seiner ätherischen Lösung mit Soda und Thiosulfat gereinigt. Der Äther wurde daraufhin mit Glaubersalz getrocknet und hinterließ beim

[1]) B **24**, 2217 (1891).

Verdampfen 3 g einer dickflüssigen Ölmasse, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Eine weitere Reinigung durch Destillation konnte bei der geringen Menge der Substanz und der Zersetzungsgefahr nicht vorgenommen werden. Es war dies aber auch nicht nötig, da eine Brombestimmung einen Bromgehalt der Substanz erkennen ließ, der für einen $\alpha\alpha$, Dibrom$\alpha\alpha$, dimethylkorksäureester stimmt. Der Bromgehalt wurde titrimetrisch ermittelt, indem eine gewogene Menge des Körpers mit halogenfreier Natronlauge verseift und nach Ansäuern mit Salpetersäure mit Silbernitrat titriert wurde.

Titration:

134,7 mg Subst. Verbrauch an n/10 Silbernitrat
$C_{14}H_{24}O_4Br_2$ 6,5 ccm ber. 6,4 ccm gef.

In derselben Weise wurden auch 3 g des Gemisches der hoch und niedrig schmelzenden $\alpha\alpha$, Dimethylkorksäure in $\alpha\alpha$ Dibrom$\alpha\alpha$ - dimethylkorksäureester übergeführt. Auch hier ergab eine Brombestimmung in derselben Art wie oben ausgeführt stimmende Werte.

181,3 mg Subst. Verbrauch an n/10 Silbernitrat
$C_{14}H_{24}O_4Br_2$ ber. 8,72 ccm gef. 8,45 ccm.

Versuch der Desoxykantharidingewinnung aus $\alpha\alpha$, Dibrom $\alpha\alpha$, dimethylkorksäureester.

2 g des aus der niedrigschmelzenden $\alpha\alpha$, Dimethylkorksäure dargestellten $\alpha\alpha$, Dibrom $\alpha\alpha$, dimethylkorksäureesters wurden in Benzol gelöst und nach Versetzen mit überschüssigem molekularen Silber (6 g) mehrere Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Dann wurde die benzolische Lösung vom Silber und gebildeten Bromsilber abfiltriert. Der Silber-Bromsilberrückstand wurde mit Benzol und Äther gründlich ausgewaschen und darauf mit Salpetersäure behandelt. Das zurückbleibende Bromsilber wurde abfiltriert und gewogen. Es konnten 1,75 g Bromsilber festgestellt werden. Da der angewandten Menge $\alpha\alpha$, Dibrom $\alpha\alpha$, dimethylkorksäureester 1,8 g entspricht, so ist das Brom ungefähr quantitativ herausgenommen. Das benzolische Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und hinterließ 1,2 g eines hellgelben Öles, das durch mehrstündiges Kochen mit 40%iger Kalilauge verseift

wurde. Nach Ansäuern wurde dann eine Wasserdampfdestillation vorgenommen, um das eventuell gebildete Desoxykantharidin zu isolieren. Es ging nichts über.

Ein zweiter Ansatz, der als Ausgangsmaterial 4 g $\alpha\alpha$. Dibrom-$\alpha\alpha$,dimethylkorksäureester, der aus dem Gemisch der hoch und niedrig schmelzenden $\alpha\alpha$, Dimethylkorksäure dargestellt war, benutzte, verlief bei gleicher Behandlung ebenso resultatlos.

Kondensation von Furan mit Maleinsäureanhydrid zu △ 4—3,6 Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrid (Dehydroprotokantharidin).

2 g Maleinsäureanhydrid werden in einem gut verschließbaren Gefäß mit einem kleinen Überschuß der berechneten Menge Furan (1 Mol) versetzt und einige Kubikzentimeter thiophenfreies, trokkenes Benzol zum Lösen des Maleinsäureanhydrids hinzugefügt. Eine Erwärmung tritt nicht ein, und zunächst verbleibt die Substanz in Lösung. Nach mehrstündigem Stehen scheiden sich Kristalle in Form von langen derben Prismen aus, die sich im Verlauf mehrerer Tage noch vermehren. Nach Abnutschen der Kristalle kann aus der benzolischen Lösung durch Absaugen des Benzols im Vakuum noch eine beträchtliche Menge desselben Körpers erhalten werden. Die Ausbeute an Kondensationsprodukt ist quantitativ. In der gleichen Weise läßt sich auch in Alkohol oder Äther eine Kondensation von Furan mit Maleinsäureanhydrid durchführen. Die Kristalle sind in Ligroin schwer, in Äther, Benzol und Alkohol mäßig, in Aceton und Chloroform leicht löslich. Sie schmelzen bei 118° unter lebhafter Gasentwicklung. Aus Aceton umkristallisiert veränderte sich der Schmelzpunkt nicht. Besser kristallisiert man aus Alkohol um, wobei schöne lange Nadeln erhalten werden. Der Schmelzpunkt lag auch hier bei 118°. Längeres Kochen mit Alkohol ist zu vermeiden, da die Gefahr der Halbveresterung des Anhydrides vorliegt. Auch aus Benzol läßt sich der Körper umlösen. Kocht man mit Benzol länger, so sinkt langsam der Schmelzpunkt, und nach halbstündigem Sieden liegt der Schmelzpunkt bei 112°. Es tritt also schon bei der Temperatur des siedenden Benzols ein allmählicher Zerfall ein. Die reine Substanz löst sich in Soda und Natronlauge. Sodapermanganatlösung wird entfärbt. Titration und Verbrennung geben richtige Werte für △ 4—3,6 Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrid.

Titration:

49,7 mg Subst.: Verbrauch an n/10 NaOH.
$C_8H_6O_4$ ber.: 5,98 ccm gef.: 5,83 cmm

Verbrennung:

173,4 mg Subst.: 367,7 mg CO_2, 58,8 mg H_2O
$C_8H_6O_4$ ber.: C 57,8 H 3,6
gef.: C 57,85 H 3,8

Kondensationsversuche von Furan mit Dimethylmaleinsäureanhydrid.

2 g Dimethylmaleinssäureanhydrid wurden zusammen mit 2 g Furan in Benzol gelöst und im Bombenrohr eingeschmolzen. Nach zwölfstündigem Erhitzen auf 100° wurde das Rohr nach dem Abkühlen geöffnet. Es war deutlich der Geruch von Furan wahrzunehmen. Kristalle hatten sich nicht ausgeschieden. Nach Abziehen des Benzols im Vakuum kristallisierte reines Dimethylmaleinsäureanhydrid (F. P. 96°). Es hatte keine Umsetzung stattgefunden. Ein zweiter Kondensationsversuch wurde mit denselben Mengenverhältnissen angesetzt aber nicht erhitzt. Da nach wochenlangem Stehen sich keine Kristalle gebildet hatten und nach Verdunsten des Benzols wieder nur reines Dimethylmaleinsäureanhydrid gefaßt werden konnte, hatte auch hier keine Reaktion stattgefunden. Ebenso wenig Erfolg hatten die Ansätze, bei denen statt Benzol Alkohol oder Äther als Lösungsmittel verwandt worden war. Auch diese Versuche waren bei Zimmertemperatur angesetzt.

Zerfall des △4—3,6Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrids in Furan und Maleinsäureanhydrid.

Beim Schmelzen des △4—3,6Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrids findet lebhafte Gasentwicklung statt. Das entweichende Gas kann durch die Grünfärbung eines mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspanes als Furan identifiziert werden. Die Gasentwicklung ist beim Erhitzen auf 130° in einigen Minuten beendet. Die zurückbleibende Substanz läßt sich destillieren und zeigt nach dem Kristallisieren im Exsikkator den Schmelzpunkt von 52°. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Maleinsäureanhydrid (53°) ergibt keine Depression.

Katalytische Hydrierung des △4—3,6Endoxotetrahydrophthalsäureanhydrids zu 3,6Endoxohexahydrophthalsäureanhydrid (Protokantharidin).

Als Katalysator wurde in allen Fällen Palladiumtierkohle verwandt (½ g Tierkohle, 5 ccm einer 1%igen Palladiumchlorürlösung). Die Hydrierungsversuche wurden in verschiedenen Lösungsmitteln vorgenommen. Eine Hydrierung in Alkohol bei Verwendung von einem Überdruck einer Atmosphäre in der Apparatur von Frank führte nach einer halben Stunde zur benötigten Wasserstoffaufnahme. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde die Lösung im Vakuum vom Alkohol und Wasser befreit. Es blieb ein helles Öl zurück, das beim Reiben zu kleinen Nadeln erstarrte. Sodapermanganat wurde nicht entfärbt. Die Substanz löste sich leicht in Wasser, Aceton, Chloroform und Benzol, schwer in Äther, nicht in Petroläther und Ligroin. Der Körper konnte ohne jede Zersetzung im Vakuum destilliert werden. Er ging bei 12 mm bei ungefähr 160° über. Der Schmelzpunkt lag bei 112°. Eine Titration des durch Destillation gereinigten Körpers ließ erkennen, daß bei der Hydrierung in Alkohol zum geringen Anteil aus dem Anhydrid ein Halbester entstanden war.

Titration: 106,6 mg Subst. Verbrauch an n/10 NaOH
$C_8H_8O_4$ ber.: 12,7 ccm gef.: 11,4 ccm

Daher wurde die nächste Hydrierung in Essigsäureanhydrid vorgenommen. Das Hydrierungsprodukt zeigte jetzt einen F. P. von 117°. Die Löslichkeitsverhältnisse deckten sich mit den oben angegebenen. Eine Verbrennung ergab richtige Werte.

131,2 mg Subst.: 274,5 mg CO_2 57,1 mg H_2O
$C_8H_8O_4$ ber.: 57,15% C 4,8% H
gef.: 57,10% C 4,9% H

Am schnellsten war die Aufnahme von Wasserstoff, wenn man in wässrig alkalischer Lösung hydrierte. Überdruck war nicht erforderlich. 3 g △4—3,6 Endoxotetrahydrophthalsäure waren in 15 Min. reduziert. Die Aufarbeitung erfolgte hier so, daß nach Abfiltrieren des Katalysators die Lösung angesäuert und im Vakuum bis zur Trockene eingeengt wurde. Der Rückstand, der aus Hydrierungsprodukt und Kochsalz bestand, wurde mit Benzol oder Aceton ausgezogen. Aus dem Lösungsmittel kristallisierte beim Verdunsten ein Gemisch von 3,6 Endoxohexahydrophthalsäure und

deren Anhydrid aus. Durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid konnte reines Anhydrid gewonnen werden, das dann noch einer Destillation unterworfen wurde. Da, wie im theoretischen Teil gezeigt wurde, die Möglichkeit bestand, daß das 3,6 Endoxohexahydrophthalsäureanhydrid (Protokantharidin) in 2 Stereoisomeren auftrat, wurde das Anhydrid fraktioniert aus Äther umkristallisiert. Die einzelnen Fraktionen zeigten jedoch denselben Schmelzpunkt. Der F. P. lag bei 117°.

Dehydrierung des Kantharidins.

0,5 g Kantharidin werden in eine einseitig zugeschmolzene, etwa 1 m lange Jenaer Glasröhre gegeben und davor eine 40 cm lange 20%ige Palladiumasbestschicht eingefüllt. Nach Anheizen des Katalysators auf etwa 280° wird das Kantharidin durch Erhitzen langsam über die Schicht getrieben. Es entweicht sofort Furan, das durch seine Fichtenspanreaktion nachgewiesen werden kann. Ist alles Kantharidin übergetrieben, so haben sich in den kalten Rohrteilen 2 Kristallmassen abgeschieden. Die eine war fast unverändertes Kantharidin (212°), die andere, die in dem kälteren Rohrteil sich abgesetzt hatte, ergab einen Schmelzpunkt von 93°. Die Ausbeute an diesem Körper war ungefähr 0,03 bis 0,04 g. Eine kleine Menge desselben Körpers kann noch durch Ausziehen des Kantharidins mit 2 ccm Äther erhalten werden. Abgeänderte Versuchsbedingungen (Dehydrierung im Stickstoff- oder Luftstrom) brachten keine wesentlichen Mehrausbeuten an niedrig schmelzender Substanz. Die Zersetzung erfolgt ohne jede Verbrennung oder Verkohlung. Wird der niedrig schmelzende Körper aus Wasser umkristallisiert, so erscheint er in langen Spießen und zeigt den unveränderten Schmelzpunkt von 93°. Trotzdem liegt in diesem Körper ein Gemisch vor und zwar von Kantharidin und Dimethylmaleinsäureanhydrid. Werden nämlich 0,07 g der bei 93° schmelzenden Substanz mit Wasserdampf destilliert, so bleibt im Destillationskölbchen Kantharidin zurück, das durch seinen Schmelzpunkt von 214° identifiziert werden kann, während sich im Kühler Kristalle von der typischen Blättchenform des Dimethylmaleinsäureanhydrids abscheiden. Der Schmelzpunkt dieser Kristalle liegt jetzt scharf bei 96° und ein Mischschmelzpunkt mit Dimethylmaleinsäureanhydrid ergibt keine Depression. Außerdem geben Molekulargewichtsbestimmung nach Rast und Titration richtige Werte.

4,17 mg Subst. und 51,91 mg Kampfer (24,5°)

$C_6H_6O_3$ ber.: Mol. Gew. 126 gef.: 131

Titration:

27,29 mg Subst.: Verbrauch an n/10 NaOH

$C_6H_6O_3$ ber.: 4,33 ccm gef.: 4,29 ccm

Methylierungsversuch von Acetbernsteinsäureester.

1 g Natrium wurde in 15 ccm absolutem Alkohol im Bombenrohr gelöst. Nach Hinzugabe von 5 g Diacetbernsteinsäureester in alkoholischer Lösung fiel das Dinatriumsalz des Diazetbernsteinsäureesters aus. Dann wurde mit 5,4 g Jodmethyl versetzt und das zugeschmolzene Bombenrohr 3 Stunden auf 200° erhitzt. Nach Abkühlen und Öffnen des Rohres wurde sein Inhalt im Vakuum möglichst weit eingeengt, daraufhin mit Säure und Wasser versetzt und mehrmals ausgeäthert. Der getrocknete ätherische Auszug hinterließ beim Verdampfen ein helles Öl, das nicht kristallisierte. Bei einer Vakuumdestillation ging der größte Teil (2,7 g) bei 14 mm bei 158—162° über. Eine Verbrennung ergab Werte, die für Dimethyldiacetbernsteinsäureester stimmen. Jedoch war durch den Siedepunkt der Substanz[1]) festgestellt, daß es sich nicht um einen C- sondern um einen O-Dimethyläther des Diacetbernsteinsäureesters handelte, zumal in alkoholischer Lösung Brom sofort entfärbt wurde.

141,8 mg Subst. 304,5 mg CO_2 100,1 mg H_2O

$C_{14}H_{22}O_6$ ber.: 58,57 % C 7,7 % H

gef.: 58,6 % C 7,9 % H

Einwirkung von Succinylchlorid auf Natriummethylmalonester.

30 g Methylmalonester wurden durch Einwirkung von 4,5 g Natriumstaub, der sich unter Benzol befand, in ihr Natriumsalz übergeführt. Dann wurden 17 g Succinylchlorid portionsweise hinzu gegeben und kräftig umgeschüttelt. Nach einigen Stunden hatte sich das gelatinöse Natriumsalz umgesetzt. Zur Unschädlichmachung der noch vorhandenen geringen Natriumreste wurden einige

[1]) Willstätter und Klarke B. **47**, 297 (1914).

ccm Alkohol hinzu gegeben und dann die benzolische Lösung mit Wasser und mehrmals mit Soda ausgeschüttelt. Beim Verdampfen des Benzols blieb ein hellgelbes Öl zurück, das im Vakuum 3 Stunden auf 120° erhitzt wurde, um den nicht umgesetzten Methylmalonester zu entfernen. Der zurückbleibende Anteil wurde in konz. Schwefelsäure gelöst und langsam erwärmt, bis Dunkelfärbung eintrat. Nach dem Abkühlen und vorsichtigem Verdünnen mit Wasser unter Eiskühlung wurde ausgeäthert, der Ätherauszug mit Soda gewaschen, getrocknet und nach Verdampfen des Äthers der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Das Thermometer stieg langsam von 120—220°. Bei dieser Temperatur verharzte der im Kolben verbliebene Teil.

Einwirkung von Natriummethylmalonester auf $\alpha\alpha$, Dibromfuran.

Das $\alpha\alpha$, Dibromfuran wurde nach Hill und Hartshorn[1]) dargestellt. 1,05 g Natrium wurden in 30 ccm absolutem Alkohol gelöst und nach Erkalten mit 8 g. Methylmalonester versetzt. Es schied sich das Natriumsalz des Methylmalonesters ab. Dann wurden 4,8 g $\alpha\alpha$, Dibromfuran hinzu gegeben und die Mischung unter Einleiten von einem Stickstoffstrom 6 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Da der voluminöse Brei von Natriummethylmalonester unverändert bestehen blieb, wurde die Reaktion unterbrochen. Der Alkohol wurde im Vakuum möglichst entfernt und der zurückbleibende Natriummethylmalonester einmal mit Äther zur Entfernung des $\alpha\alpha$, Dibromfurans ausgezogen. Der Natriummethylmalonester wurde angesäuert, ausgeäthert und in der üblichen Weise zum Methylmalonester aufgearbeitet. Es konnten 7 g des angewandten Methylmalonesters wiedergewonnen werden.

---

[1]) B. 18, 448 (1885).

Vorliegende Arbeit wurde im Sommersemester 1927 im pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Münster begonnen und im Herbst 1929 abgeschlossen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. F. von Bruchhausen,

unter dessen Leitung die Arbeit entstand, für seine Anregungen und sein wohlwollendes Interesse an dem Fortgange der Arbeit auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 9. Juni 1903 wurde ich, Hans-Werner Bersch, als Sohn des Amtsgerichtsrates Franz Bersch und seiner Gattin, Emmy geb. Giersberg, in Fritzlar (Hessen-Nassau) geboren. Nach dreijähriger Vorschulbildung besuchte ich von 1912 das Gymnasium zu Fulda und von 1920 das Gymnasium zu Marburg, an dem ich Ostern 1922 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommersemester 1922 bis Wintersemester 1926/27 war ich an der Universität Marburg als Student der Chemie eingetragen. Ich bestand dort im Juni 1925 mein erstes und im Februar 1927 mein zweites Verbandsexamen. Zwecks späterer Promotion bezog ich im Sommersemester 1927 die Universität Münster, wo ich bis Herbst 1929 mit der Anfertigung vorliegender Arbeit beschäftigt war.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: v. Auwers, Hensel, Krollpfeiffer, Neumann, Schaefer, Strecker, Thiel, Troeltsch, Weigel, Wittig,

in Münster: Benecke, v. Bruchhausen, Ernst, Ott.